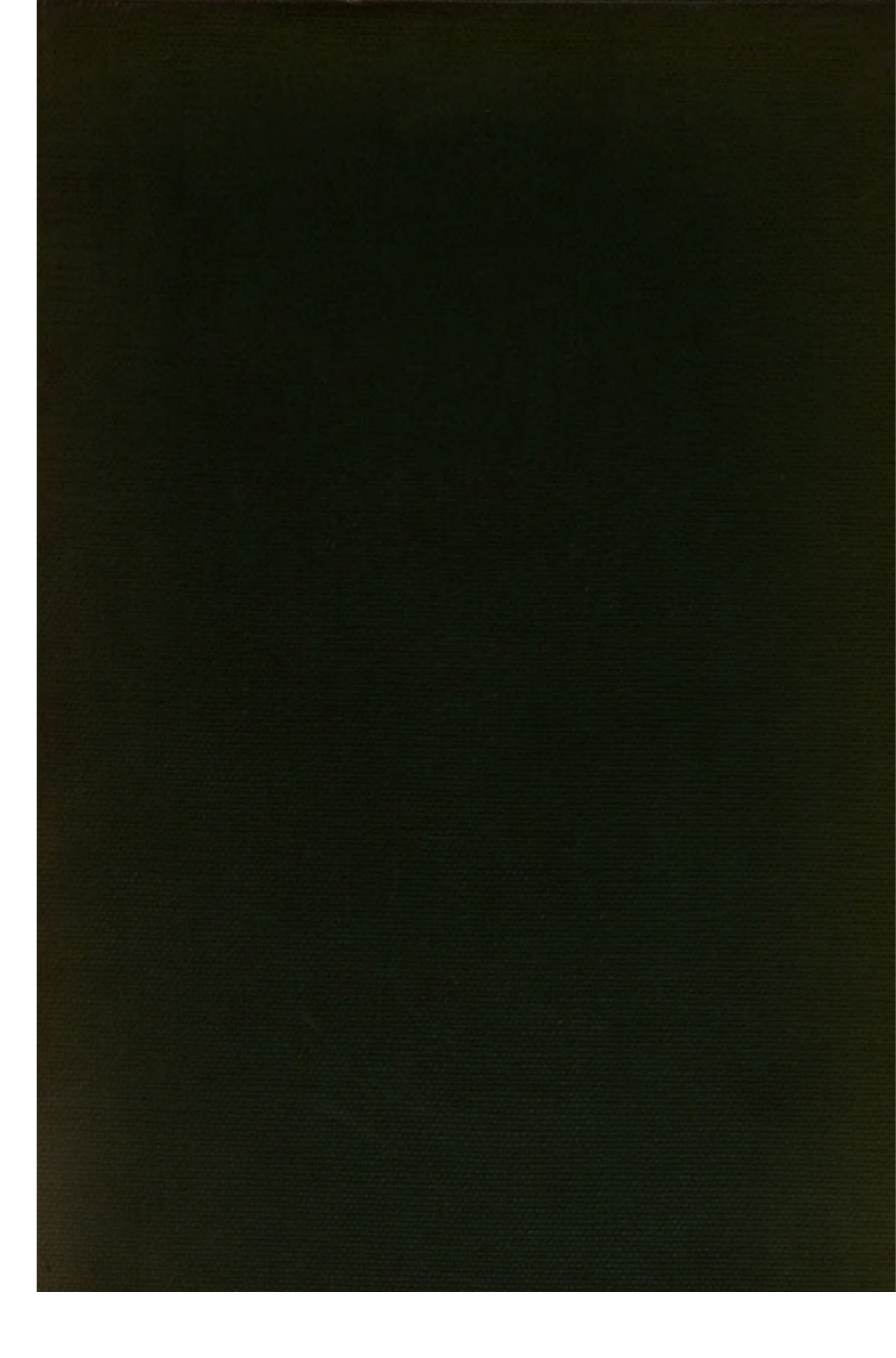
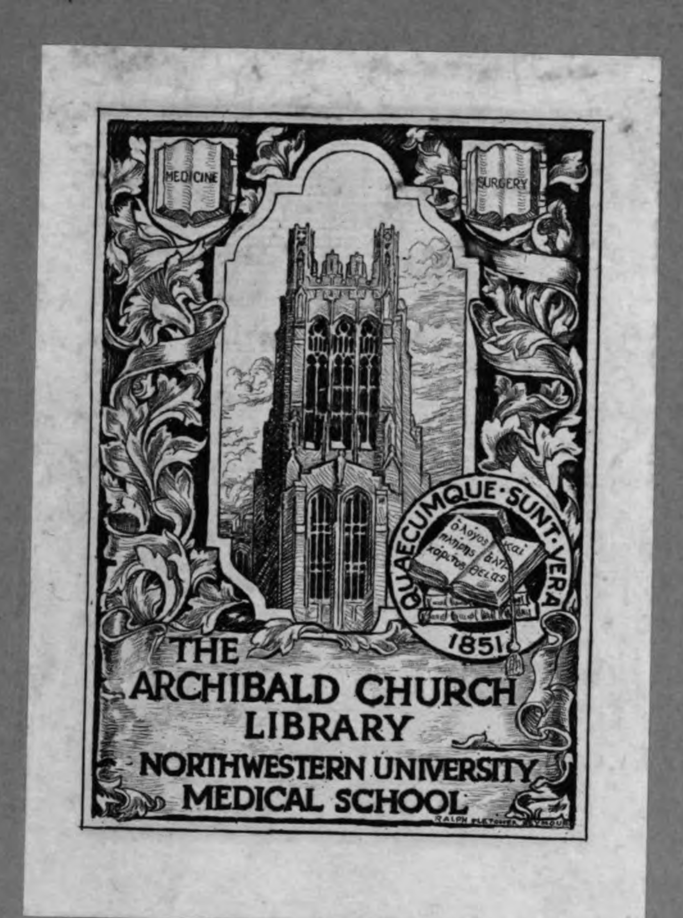
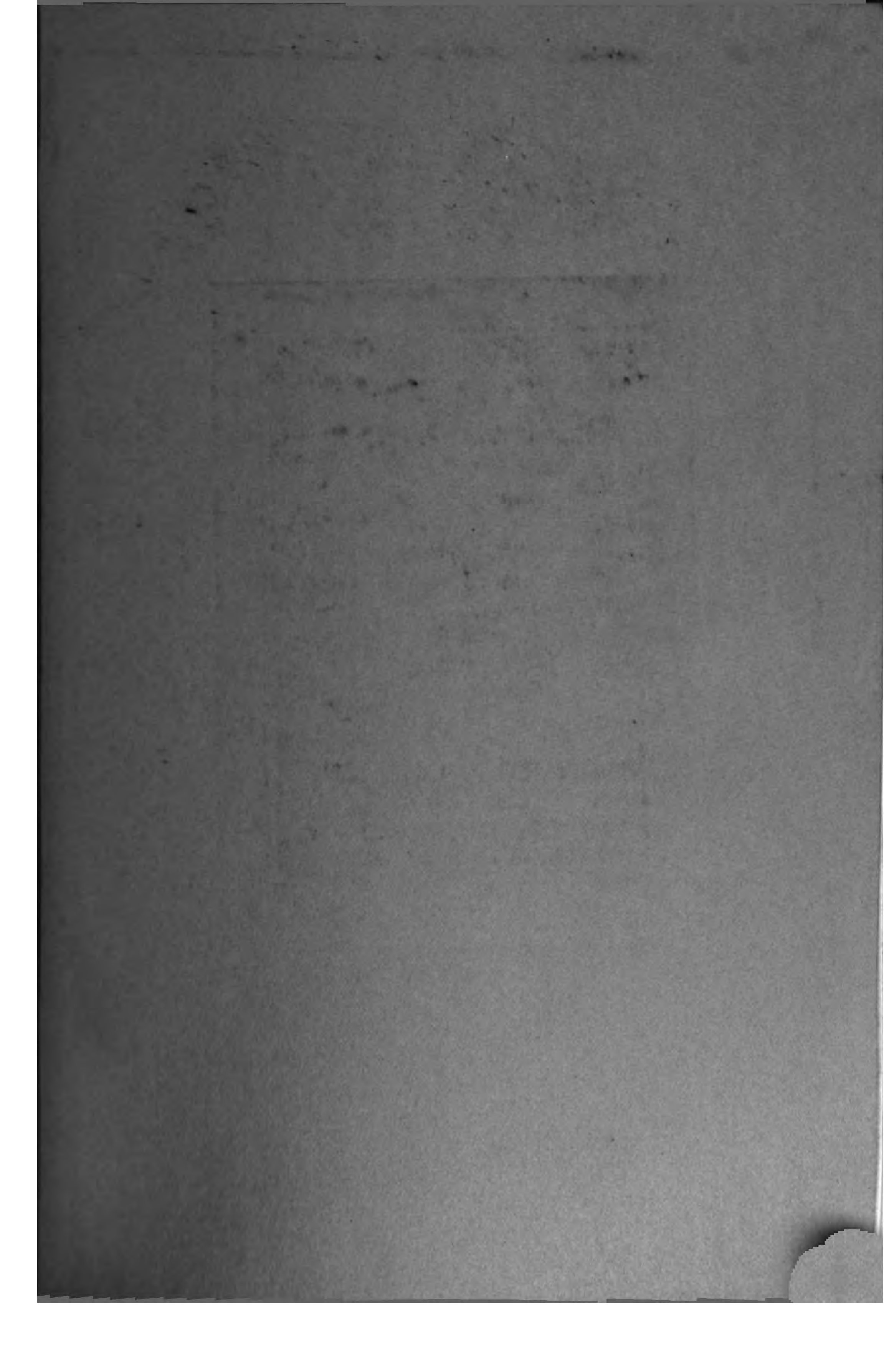
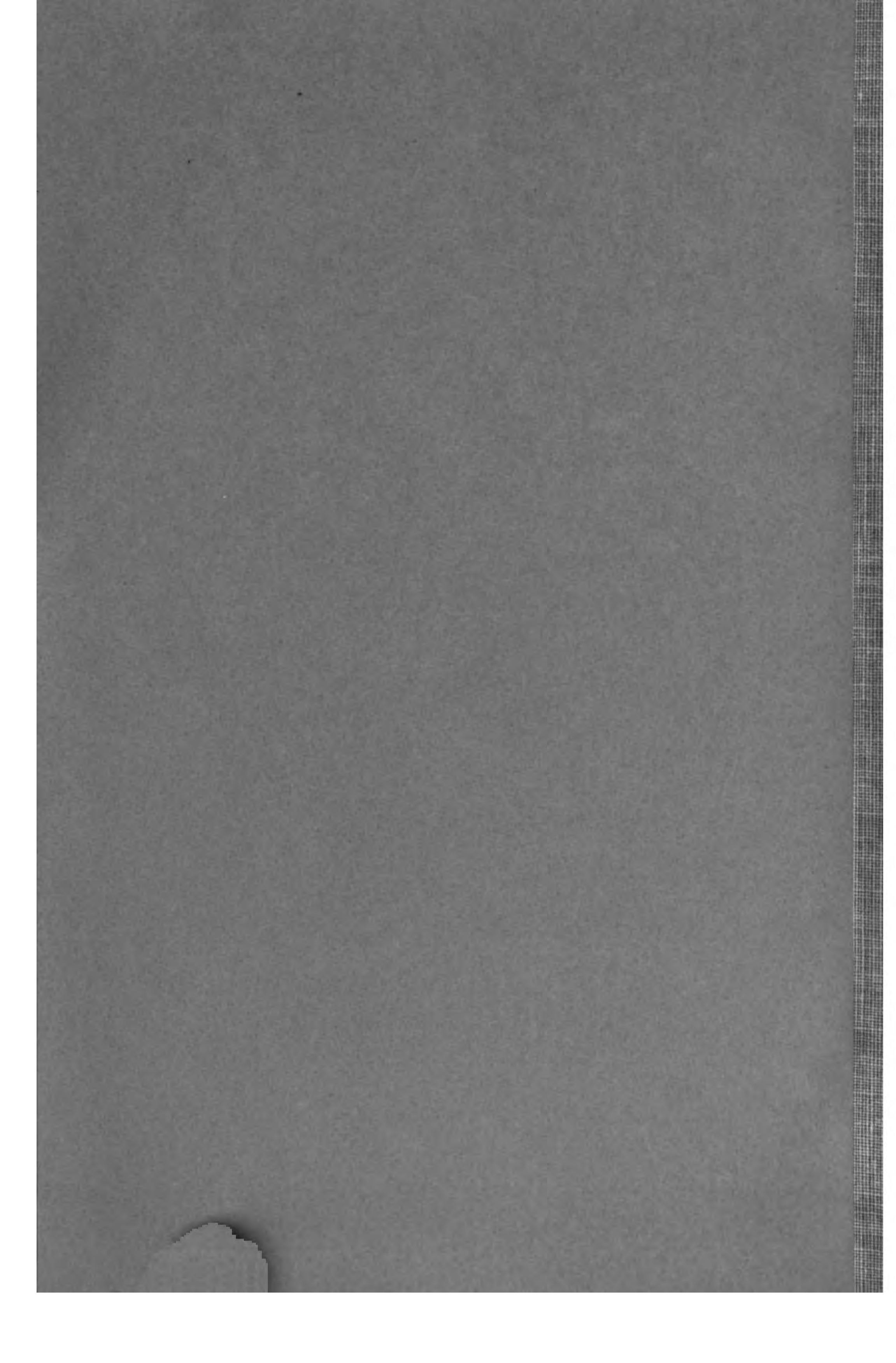



MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE · SUNT · VERA
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL
RALPH FLETCHER SEYMOUR







2837

ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

UNTER MITWIRKUNG VON

ALMKVIST-STOCKHOLM, AMICIS-NEAPEL, BOAS-KOPENHAGEN, BRUCK-ALTONA, BRUHNS-BERLIN, BUSCHKE-BERLIN, CEDERCREUTZ-HELSINGFORS, CRONQUIST-MALMÖ, DELBANCO-HAMBURG, DOHI-TOKIO, EHLERS-KOPENHAGEN, FABRY-DORTMUND, FREUND-WIEN, FRIEBOES-ROSTOCK, GALEWSKY-DRESDEN, GROSZ-WIEN, GROUVEN-HALLE, HAMMER-STUTTGART, HARTTUNG-BUNZLAU, HAUCK-ERLANGEN, HELLER-BERLIN, HEUCK-MÜNCHEN, HOCHSINGER-WIEN, JANOVSKY-PRAG, JESIONEK-GIESSEN, JOSEPH-BERLIN, JULIUSBERG-BRAUNSCHWEIG, KLOTZ-NEW YORK, KRZYSZTALOWICZ-WARSCHAU, KUZNITZKY-BRESLAU, KYRLE-WIEN, LEDERMANN-BERLIN, LINSER-TÜBINGEN, LIPSCHÜTZ-WIEN, LUITHLEN-WIEN, LUKASIEWICZ-LEMBERG, MAJOCCHI-BOLOGNA, MARTINOTTI-BOLOGNA, MATZENAUER-GRAZ, MEIROWSKY-KÖLN, MERK-INNSBRUCK, NOBL-WIEN, OPPENHEIM-WIEN, PHILIPPSON-PALERMO, PINKUS-BERLIN, REENSTIERNA-STOCKHOLM, REYN-KOPENHAGEN, RIECKE-GÖTTINGEN, ROSENTHAL-BERLIN, ROST-FREIBURG, RUSCH-WIEN, SCHERBER-WIEN, SCHÖNFELD-GREIFSWALD, SCHUMACHER II-AACHEN, SCHÜTZ-FRANKFURT A. M., SEIFERT-WÜRZBUG, SPIETHOFF-JENA, STERN-DÜSSELDORF, TÖRÖK-BUDAPEST, TOUTON-WIESBADEN, ULLMANN-WIEN, VÖRNER-LEIPZIG, VOLK-WIEN, VOLLMER-KREUZNACH, WAELSCH-PRAG, WECHSELMANN-BERLIN, WINKLER-LUZERN, WINTERNITZ-PRAG, v. ZEISSL-WIEN, ZINSSER-KÖLN

UND IN GEMEINSCHAFT MIT

ARNDT BERLIN, ARNING HAMBURG, BETTMANN HEIDELBERG, BLOCH ZÜRICH, CZERNY BERLIN, EHRMANN WIEN, FINGER WIEN, HERXHEIMER FRANKFURT A. M., HOFFMANN BONN, KLINGMÜLLER KIEL, KREIBICH PRAG, v. NOORDEN FRANKFURT A. M., RIEHL WIEN, RILLE LEIPZIG, SCHOLTZ KÖNIGSBERG, VEIEL CANNSTATT, ZIELER WÜRZBURG, v. ZUMBUSCH MÜNCHEN

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND W. PICK-TEPLITZ-SCHÖNAU

144. BAND
MIT 94 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1923

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

1. Heft. (Ausgegeben am 21. Juni 1923.)

Seite

Oelze, F. W. Über Keratosis gonorrhoica (Provokation durch Röntgenstrahlen, histologischer Befund in polarisiertem Licht und Dunkelfeld). (Mit 3 Textabbildungen) 1

Fulde, Ewald. Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. IV. Porokeratosis Mibelli 6

Kreibich, C. Neurodermitis decalvans. (Mit 1 Textabbildung) 15

Stümpke, Gustav. Mycosis fungoides? Dermatose anderer Provenienz? (Mit 2 Textabbildungen) 23

Kritschewsky, I. L. Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan 32

Kritschewsky, I. L. Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan in Verbindung mit der Neutralisierung seiner toxischen Eigenschaften 46

Kritschewsky, I. L. und **K. A. von Friede.** Die pathologische Anatomie und Pathogenese der Salvarsanvergiftung. (Mit 13 Textabbildungen) 60

Kaufmann-Wolf, Marie. Beitrag zur Kenntnis der präcarcinomatösen Alteration bei pigmentierten Naevi 73

Pick, Erwin. Zur Bewertung der Goldsolreaktion im syphilitischen Liquor cerebrospinalis. (Mit 2 Textabbildungen) 104

Brüning, Hildegard. Partielles Ausbleiben eines makulopapulösen Exanthems nach heißen Umschlägen. (Mit 1 Textabbildung) 113

Pappenheim, M. Über die Veränderungen des Liquor cerebrospinalis bei der nichtnervösen Lues und über ihre prognostische Bedeutung . . 117

Jessner, Max. Experimentelle und histologische Studien über Hautsporotrichose an Ratten. (Mit 8 Textabbildungen) 139

Lippert, H. Kritischer Beitrag zu Levens Arbeit: Naevus linearis atrophicus et depigmentosus 169

2. Heft. (Ausgegeben am 7. August 1923.)

Siemens, Hermann Werner. Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. V. Atherom — zugleich ein Beitrag zur Klinik der Epidermoide und der Follikularcysten 175

Funfack, Max. Ein Fall von allgemeiner Hautmelanose nach Chinintherapie bei Pemphigus 194

Mayr, Julius K. Zur Theorie und Praxis der Kolloidreaktionen, mit besonderer Berücksichtigung der Goldsolreaktion. (Mit 11 Textabbildungen) 200

Schmidt, W. J. Fehlt dem menschlichen Haar eine Cuticula (Epidermicula), sind die Elemente seiner Rinde zopfartig verflochten? (Mit 5 Textabbildungen) 237

Seite

Engelhardt, Willy. Die pathogenen Hyphomyceten der Gießener Gegend 251

Silberstein, S. Zur Pathogenese der Salvarsandermatitis und über den Arsennachweis in der Haut nach Salvarsanbehandlung 260

Langer, Erich und **Martin Gumpert.** Zur Kenntnis der Recklinghausenschen Krankheit. (Abortive Fälle von Schleimhautlokalisation.) . . 277

Lauerbach, Fritz. Ein Fall von Hemi-Hypoplasie des Gesichtes und der Zunge, mit kritischen Bemerkungen zum Symptomenbild der Rombergschen Hemiatrophia facici. (Mit 2 Textabbildungen) 285

Sklarz, Ernst. Über Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris et plantaris (Buschke-Fischer). (Mit 3 Textabbildungen) . . 295

Kritschewsky, L. W. Die Wirkung des Neosalvarsans auf das Serum und die geformten Elemente des Blutes in vitro 302

Hofmann, Edmund. Untersuchungen an Kulturspirochäten. (Mit 24 Textabbildungen) 306

3. Heft. (Ausgegeben am 7. September 1923.)

Frei, Wilhelm. Zur Pathologie und Therapie der Impfsyphilis und spontanen Spirochätose des Kaninchens 365

Rothman, Stephan. Untersuchungen über Xeroderma pigmentosum . . . 440

Kreibich, C. Sklerodermieartige Lichtdermatose. (Mit 3 Textabbildungen) 454

Blumenthal, Franz und **Asta von Mallinckrodt-Haupt.** Zur Biologie der Hautpilze. I. Mitteilung 458

Kreibich, C. Parapsoriasis atrophicans. (Mit 4 Textabbildungen) 476

Pokorny, Adolf und **Anatol Kartamischew.** Zur Ödembereitschaft der Dermatitis herpetiformis Duhring und ihrer Analogie mit dem Pemphigus vegetans. (Mit 12 Textabbildungen) 481

Brack, W. Über die Hämoklasie und ihre Bedeutung für die Ätiologie und die Pathogenese der Prurigo 490

Autorenverzeichnis 512

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Leipzig [Direktor: Prof. Dr. *Rille*].)

Über Keratosis gonorrhoica (Provokation durch Röntgenstrahlen, histologischer Befund in polarisiertem Licht und Dunkelfeld).

Von

Priv.-Doz. Dr. med. et phil. **F. W. Oelze**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Januar 1923.)

Unter den bei Gonorrhöe auftretenden Hauterscheinungen bietet die Keratosis oder Keratodermia blennorhoica das interessanteste Bild dar. An der Hand von 2 Fällen unserer Klinik beabsichtigte ich eine zusammenfassende Darstellung des Krankheitsbildes zu geben, aus Raummangel ist dieses nicht möglich. Immerhin wurden aus der Literatur) 75 Fälle zusammengestellt, unter diesen befinden sich nur 2 weibliche. Nicht mitgerechnet sind in dieser Zusammenstellung einige Fälle, die in Versammlungen erwähnt, aber nicht weiter geschildert wurden.

Der erste Fall unserer Klinik betrifft einen jungen Mann mit Rheumatismus, der 1913 auf einer inneren Station aufgenommen war und den Herr Prof. *Rille* als Consiliarius zu Gesicht bekam. Abb. 1 zeigt nach einer Moulage die typischen Erscheinungen, insbesondere die Hornkegel an den Füßen.

Der zweite Fall ist am 10. IV. 1921 auf meiner Station aufgenommen. H. M., 17 Jahre, 1916 Gelenkrheumatismus. Bisher keine Geschlechtskrankheiten, letzter Coitus vor 4 Wochen. Mitte April eitriger Ausfluß, vom Arzt Gonorrhöe festgestellt. 22. IV. eitrige Conjunctivitis, im Sekret Gk. negativ, vorbehandelt. 27. IV. Anschwellung des linken Fußgelenkes.

Herz: Systolisches Geräusch über der Herzspitze. Zweiter Pulmonalton etwas verstärkt. Verstärkte epigastrische Pulsation.

Genitale: Vorhautsack etwas verengt, Gegend der Urethrallippen hochrot, zum Teil von Epithel entblößt. Aus dem Orificium dicker gelber Eiter ausdrückbar, reichlich intracelluläre Gonokokken. Dorsaler Lymphstrang, Funiculus spermaticus, Hoden und Nebenhoden, Prostata o. B.

Das linke Fußgelenk ist geschwollen und gerötet, Konturen verwischt, Bewegung nicht ausführbar. Am Rande des linken Fußes einige gerötete Stellen, knapp linsengroß, rund, unter beiden Hacken erscheint die Haut verdickt, Pat. gibt an, ihn hätten Strümpfe und Schuhe gedrückt. Am nächsten Tage, einem Sonntag, bemerkt man an dem äußeren Fußrande an Stelle der roten Fleckchen etwa hanfkorngroße Bläschen mit gerötetem Hof. Die Bläschen liegen ziemlich

tief unter der Haut, die über den Bläschen gelblich durchscheinend ist. Die Bläschendecke sieht uneben und höckerig aus, im Inhalt der Bläschen zahlreiche Epithelien und saprophytäre Keime, keine Gonokokken.

1. V. An der Außenseite der linken Scrotalhälfte zahlreiche, etwa hanfkorngroße Substanzverluste, teils seröse Flüssigkeit absondernd, teils mit gelblichen Krusten bedeckt. Auch am rechten Fußrande jetzt die gleiche Bläscheneruption. 3. V. Zunahme der Bläscheneruption, auch oben auf den Zehen, im ganzen werden 59 Bläschen an beiden Füßen gezählt. 5. V. An Stelle der flachen Bläschen sind jetzt erbsengroße Vorwölbungen der Haut getreten, die an der Oberfläche starke Verhornung aufweisen. 8. V. Der Inhalt der Efflorescenzen ist breiig, talkartig geworden. 11. V. Die Konturen der Efflorescenzen heben sich immer mehr von der gesunden Haut ab, sie erscheinen wie aufsitzende Hornkegel. Conjunctivitis

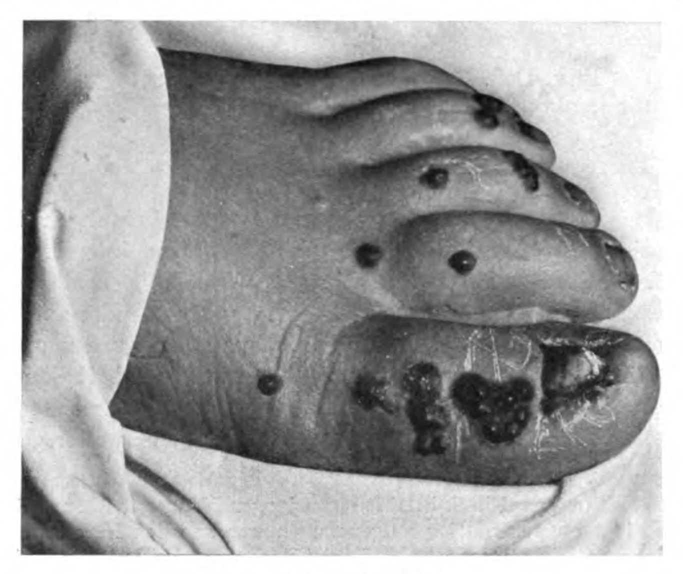


Abb. 1. Fall *Rille*.

abgeklungen. Die Efflorescenzen an den Füßen sind jetzt gelbbraun, ganz verhornt, vielfach konfluiert. Am linken Fuß an der 2.—5. Zehe eine bläschenförmige Efflorescenz. Am rechten Fuß ist die 4. Zehe in toto geschwollen und schmerzhaft. Am äußeren Fußende rechts an der rechten Ferse platzt die konfluierte Efflorescenz am Rande auf, es entleert sich eine zähe eitrige Masse. 21. V. Jetzt auch Bläschen unter den Nägeln der 1., 4. und 5. Zehe des linken Fußes. 22. V. Schwellung des linken Talocruralgelenkes (Heißluftbehandlung) ist erheblich zurückgegangen, leichte Bewegung möglich. 23. V. Unter dem rechten Fuß stößt sich die verhornte Haut in Lamellen ab, darunter rosarote frische Haut. 24. V. Die Sekretion aus der Harnröhre hat bald nachgelassen, nur noch morgens etwas weißliches Sekret. Gk. positiv, vom folgenden Tage dauernd negativ. Plötzlich Schmerzen im linken Kniegelenk. Die Anschwellung im linken Talocruralgelenk geht zurück, Bewegungsmöglichkeit nimmt zu. 26. V. Das linke Kniegelenk ist jetzt so stark geschwollen, daß der Umfang gemessen über die Mitte der Kniescheibe 34 cm, rechts 31 cm beträgt. 27. V. Ober- und Unterlippe Herpes labialis. 1. VI. Herpes labialis abgeheilt. Schwellung des Kniegelenkes etwas zurückgegangen. Blutstatus normal bis auf

geringe Vermehrung der Lymphocyten, 31%. 3. VI. Keratosis neigt zu lamellöser Abschuppung, ist rissig und brüchig. Bei Eintritt des schlechten Wetters in den befallenen Gelenken stärkere Schmerzen. 7. VI. Der Nagel der linken großen Zehe ist von den keratotischen Efflorescenzen hochgehoben und gelockert, im übrigen werden die Hornprodukte immer mehr abgestoßen. 14. VI. Die Arthritis des linken Knies ist unter feuchten Umschlägen gebessert, Bewegungen sind in mäßiger Ausdehnung wieder möglich. Unter dem feuchten Verband waren einige ganz kleine Bläschen, die unter Trockenbehandlung alsbald abheilten. Später Heißluftbehandlung. Röntgenbestrahlung des linken Kniegelenkes. 3 mm Aluminium, 1/2 E. D.



Abb. 2. Knie von Pat. M. 11. VII. 1921.

18. VI. Das Gelenk kann völlig bewegt und gestreckt werden, nur ganz geringe Schmerzhaftigkeit bei extremen Bewegungen. Von den hyperkeratotischen Efflorescenzen sind jetzt nur noch vorhanden je eine an der linken Fußsohle fingerbreit unter der 3. und 4. Zehe, ferner fingerbreit rechts von der linken Ferse, am rechten Fußrande, unter dem Nagel der 3. Zehe, am Ballen der 5. Zehe und am distalen Ende des rechten äußeren Fußrandes. An beiden Fersen, wo sich die Haut abgestoßen hatte, gewinnt die junge Haut ein derberes normales Aussehen. Schmerzen bei den Bewegungen bestehen nur noch in den Metatarso-Phalangeal-Gelenken der rechten großen und 4. Zehe. An der Haut des linken Kniegelenkes, wo die Röntgenbestrahlung eingewirkt hatte, entwickelt sich eine ganze Reihe erhabener hanfkorngroßer Efflorescenzen, welche dem Exanthem der Füße ähneln. 26. VI. Das linke Kniegelenk ist wieder angeschwollen, druckschmerzhaft, die Haut fühlt sich heiß an. Auch an beiden Füßen entwickeln sich an den früher befallenen Stellen neue Hornablagerungen. 30. VI. Die Efflorescenzen am linken Kniegelenk sind konfluiert und bilden eine höckerige, keratotische, hügelige, trockene, grüngelbe Masse. Fußzehengelenk der rechten großen Zehe nicht mehr schmerzhaft. Die neuen keratotischen Efflorescenzen an den Füßen haben sich nicht weiter vergrößert. Überhaupt ist diese zweite Eruption nur ein schwaches Abbild der ersten. 4. VII. Die neugebildeten Hornauflagerungen an den Füßen beginnen sich abzustoßen. Das rechte Sternoclaviculargelenk ist geschwollen, gerötet und schmerz-

haft. Die Hyperkeratosen am linken Kniegelenk sind steinhart geworden und sehen aus wie ein Gebirgsrelief, vom Rande her beginnt stellenweise Loslösung. 18. VII. Die Ablösung der Auflagerungen am linken Kniegelenk schreitet weiter fort, unter den Krusten erhabene, braunrote, stark infiltrierte Herde. 20. VII. Das rechte Sternoclaviculargelenk ist wieder stärker geschwollen. 27. VII. Die Haut der Füße ist jetzt wieder ganz glatt und normal. Die noch nicht abgestoßenen Auflagerungen am Kniegelenk werden durch 3% Salicylvaseline erweicht. 1. VIII. Auch am Knie jetzt zarte neugebildete Haut. Am Rande der früher befallenen Stellen noch einige frühere braunrötliche, grauweiß schuppende Herde. 10. VIII. Körperhaut überall normal, Bewegung in allen Gelenken schmerzfrei. Entlassung.



Abb. 3. Knie von Pat. M. 25. VII. 1921.

Die Urethritis gonorrhoica selbst verlief unter der üblichen Behandlung nicht allzu schwer. Gk. positiv vom 30. IV. bis 4. V. 1921, seitdem nicht mehr positiv. Seit 9. VI. kein Ausfluß mehr. Urin klar bis auf einzelne Fäden, auch nach Reizspülung keine Gk. Walborst' vier Gläserproben: erste Portion U. anterior klar, zweite Portion Blase klar, dritte Portion U. posterior mit wenig dünnen kurzen Fäden, vierte Portion Prostata opak.

Das in diesem Falle an sich interessante ist der Umstand, daß hier offenbar durch die Wirkung der Röntgenstrahlen eine Provokation des Exanthems hervorgerufen worden ist, und zwar an einer Stelle, die weit von den übrigen Herden entfernt lag. Ein anderer zureichender Grund für die Erscheinung am Knie scheint nicht vorhanden zu sein, zumal wenn man bedenkt, daß die hiernach aufgetretenen Schübe der Keratosis nur einen abgeschwächten Charakter hatten, während die Erscheinungen am Knie nach der Bestrahlung die massivsten waren, die überhaupt beim Patienten in Erscheinung traten.

Da die Erkrankung von Anfang an beobachtet werden konnte, so wurde versucht, Gk. in dem Inhalt der ganz frischen soeben entstehenden Efflorescenzen nachzuweisen. Die Untersuchungen fielen sämtlich negativ aus.

Die weitere histologische Untersuchung lieferte das allgemein bekannte Bild. Darüber hinaus wurde noch eine histologische Unter-

suchung im Dunkelfeld am ungefärbten sowohl wie im Farbendunkelfeld vorgenommen. Mit Rücksicht auf eine frühere Veröffentlichung sei nur erwähnt, daß in dem positiven Bilde des Dunkelfeldes der geschlossene Zusammenhang von parakeratotischer Schicht und Epithel gut zum Ausdruck kommt, andererseits ist der Mangel an Detail und die anscheinende Vergröberung der Struktur bemerkenswert. Näheres in einer in Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden demnächst erscheinenden Arbeit. Schließlich wurde noch eine Untersuchung im polarisierten Licht am ungefärbten Präparat angeschlossen. Auf den Bildern ist die reiche Doppelbrechung in den Efflorescenzen ersichtlich, man sieht deutlich, besonders in dem parakeratotischen Teil die Abhängigkeit des Aufleuchtens der doppelbrechenden Schicht von der Drehung des Präparates. Näheres insbesondere auch über die Fehlerquellen dieser Untersuchungsmethode in einer einschlägigen Arbeit.

Anmerkung: Vorliegende Arbeit wurde wegen Raummangel gekürzt. Auf Abdruck des Literaturverzeichnisses wurde mit Rücksicht auf ein im Zentralblatt erscheinendes Übersichtsreferat verzichtet.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik und -poliklinik in München [Vorstand: Prof. Dr. *Leo R. von Zumbusch*].)

Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. IV.

Porokeratosis Mibelli.

Von
cand. med. **Ewald Fulde.**

(Eingegangen am 23. Februar 1923.)

Die Porokeratosis Mibelli ist ein Musterbeispiel einer erblichen Hautkrankheit. Noch *Neisser* zweifelte allerdings ihre Erblichkeit an und betonte, daß man das familiäre Auftreten der Porokeratosis auch durch die Annahme einer Kontagiosität des Leidens erklären könne. Er berief sich dabei auf den auch heute noch rätselhaften Fall von *Ducrey-Respighi*, in dem die Krankheit durch die Milch einer mit Porokeratosis behafteten Amme auf 2 Kinder aus gesunder Familie übertragen sein soll. (Annales 1898, S. 609.) Auch in dem Fall von *Respighi* (1893, Fall 5) soll eine Ansteckung beobachtet worden sein, und zwar von dem Patienten auf seine Ehefrau. Seitdem hat sich aber durch neue Beobachtungen immer mehr gezeigt, daß man bei der Porokeratosis ohne die Annahme einer erblichen Bedingtheit nicht auskommt; auch haben sich keine neuen Anhaltspunkte für eine Kontagiosität des Leidens ergeben. Dennoch hat sich bisher kein Autor in zusammenfassender Weise mit den Erblichkeitsverhältnissen der Porokeratosis beschäftigt, wenn man von der kurzen Zusammenstellung *Gossages* aus dem Jahre 1908 absieht. Nicht zu verwerten ist die Angabe von *Dresel*, daß er durch Auszählung einiger Porokeratose-Stammbäume ein Verhältnis von 18 Kranken zu 21 Gesunden gefunden habe, da nicht ersichtlich ist, um welche Stammbäume es sich handelt. Die Zahlen *Dresels* stehen in Widerspruch zu dem Ergebnis *Gossages*. Wir haben deshalb das uns zugängliche, bisher über die Porokeratosis bekanntgewordene Material zusammengestellt und es einer vererbungsstatistischen Verarbeitung unterzogen, soweit das bei seinem geringen Umfange möglich war.

Gossage, der als erster den Versuch gemacht hat, zahlenmäßig zu prüfen, ob die Porokeratose als *dominante Idiodermatose* aufgefaßt werden kann, hat sich bei der Auszählung der Gesunden und Kranken

wohl kaum an die vollzählig angeführten Geschwisterschaften gehalten; wenigstens scheint aus seinem Bericht hervorzugehen, daß er scheinbar alle Gesunden und Kranken in den betreffenden Familien unterschiedslos verwertet hat. Er kam dabei zu folgendem Resultat:

Tabelle I.

		Kranke	Gesunde
1.	Ducrey und Respighi, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1898, S. 609	7 (7)	12 (10)
2.	Ducrey und Respighi, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1898, S. 609	3 (3)	11 (13)
3.	Ducrey und Respighi, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1898, S. 609	3 (2)	11 (3)
4.	Ducrey und Respighi, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1898, S. 609	5 (7)	12 (12)
5.	Gilchrist, Journ. of cut. and genito-urinary dis. 1899, S. 149	11 (7)	5 (5)
6.	Mibelli, Dermatol. Wochenschr. 17, 417. 1893	3 (2)	1 (1)
7.	Mibelli, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 47, 1. 1899	6 (5)	6 (6)
8.	Mibelli, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1905, S. 504	5 (3)	4 (4)
9.	Reisner, Inaug.-Diss. Straßburg 1896	2 (2)	6 (6)
10.	Respighi, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1893, S. 356	3 (3)	4 (4)
		48 (41)	72 (64)

Gossage fand also bei der Auszählung der Gesunden und Kranken in 10 Familien 48 Kranke zu 72 Gesunden.

Bei gleichem Vorgehen kamen wir aber zu Resultaten, die von *Gossages* Ergebnis wesentlich abweichen, und die wir neben den Zahlen *Gossages* in Klammern angeführt haben; wir fanden danach in denselben 10 Familien 41 Kranke zu 64 Gesunden.

Warum *Gossage* in einem Teil der Fälle niedrigere Zahlen erhalten hat, ist aus seiner Arbeit nicht zu ersehen. Wie gesagt, ist aber die Art, in der *Gossage* die Kranken und Gesunden ausgezählt hat, überhaupt ungeeignet, uns das tatsächliche Verhältnis der Kranken zu den Gesunden in dem vorliegenden Material zu demonstrieren. Denn selbstverständlich dürfen die Kranken zu den Gesunden nur in solchen Geschwisterschaften zueinander ins Verhältnis gesetzt werden, die behaftete Mitglieder enthalten und in denen die vollständigen Angaben über die gesamte Geschwisterschaft vorliegen, sowie in solchen, die von behafteten Personen abstammen. Denn nur in diesen Geschwisterschaften ist das Verhältnis 1 krank zu 1 gesund zu erwarten. Wir haben deshalb die Literatur noch einmal genau durchgesehen, die einzelnen Fälle nachgeprüft und zum Schluß das verwendbare Material in einer Tabelle zusammengestellt. (Tab. 2.)

Zu unserer Kenntnis gelangten im ganzen 58 Arbeiten. 4 Publikationen davon waren uns nicht zugänglich (*Cormac*, *Tommasoli*, *Aberastury*, *Respighi*

[Kongreß 1895]). 8 Originalarbeiten geben nur Erörterungen ohne eigenes Material (*Audobert-Larochas* 1902, *Barcut* 1895, *Ducrey-Respighi* 1898, *Ducrey-Respighi*, Giorn. intern. di soc. mec. **20**, *Larrode* 1900, *Mibelli* 1895, *Mibelli* 1897, *Mibelli* 1905).

Es bleiben uns demnach **46** *Arbeiten mit* **57** *Fällen.* 2 Fälle müssen abseits gestellt werden, da es sich um Angehörige der mongolischen Rasse handelt (*Ito*, *Maki*). Das von *Maki* beschriebene Krankheitsbild wird außerdem bezüglich der Diagnose Porokeratosis angezweifelt und von *Pick* für systematisierte Naevi gehalten. In 5 Fällen erschien die Diagnose unsicher (*Heller* — Folliclis?, *Truffi* — systematisierte Naevi?, *Maki* — systematisierte Naevi?, *du Castel-Lenglet* — Lichen planus?, *Apolant* — Lupus?).

25 Fälle zeigen nur eine ungenügende oder gar keine Familienanamnese. Davon scheinen 10 familiäre (8 Originale: *Kullak* 1900, *Respighi* 1893 [Fall 1, 2, 6, 7], *Sellei* 1919, *Truffi* 1905 [Fall 3], *Wolff* 1898; 2 Referate: *Pasini* 1912, *Pawlow* 1914) und 15 solitäre (15 Originale, 1 Referat, siehe Tabelle 3a, b) Fälle zu sein.

Von allen Fällen schienen uns also 33 für eine literarisch-statistische Untersuchung geeignet, d. h. mit ausreichender Familienanamnese versehen zu sein. Davon waren *einwandfrei familiär 14 Fälle* (14 Orginalarbeiten, s. Tab. 2a) *und 18 Fälle* (17 Originale, 1 Referat, siehe Tab. 3c u. d) *solitär.*

Ein besonderes Interesse beanspruchen die (4) Fälle, die von ihren Autoren als systematisiert bzw. als streng halbseitig lokalisiert angesprochen werden. Aus den Arbeiten von *Baum* und *Scholl* geht hervor, daß es sich um einseitig auftretende, jedoch nicht lineäre Affektionen handelt. Bei den beiden anderen Fällen (*Maki* und *Truffi*) ist es dagegen zum mindesten fraglich, ob eine wirkliche Systematisierung vorliegt. *Maki* schildert, wie oben erwähnt, ein in seiner Diagnose angezweifeltes Krankheitsbild bei einem Japanesen; *Truffi* aber gibt sich widersprechende Angaben, indem er z. B. im Text sagt: „. . . exclusivement limitées au côté gauche . . .“ An einer anderen Stelle aber liest man: „Sur le côté droit on note une dizaine de taches“, oder: „Sur l'épaule droite existent 3 ou 4 petites taches.“ Es lag also offenbar keine strenge Halbseitigkeit vor, dagegen demonstrieren die Photographien zum Teil recht auffällige Linienbildungen. Andererseits ist die Beschreibung der Hautaffektionen nicht so unbedingt atypisch von dem Bilde, das *Mibelli* u. a. von der Porokeratosis geben, um hier von systematisierten Naevi reden zu können.

Es ist auffallend, und besonders in Anbetracht der jüngst erschienenen Naevusarbeiten *Meirowskys* von Interesse, daß die halbseitig lokalisierten und die linienförmig systematisierten Fälle gerade zu den solitären gehören, oder daß, wenn sie familiär sind, bei ihnen zwar die Porokeratose, nicht aber die Systematisierung erblich ist.

Ich verdanke nun *H. W. Siemens* den Hinweis, daß bei derjenigen anderen erblichen Dermatose, die zuweilen systematisiert angetroffen wird, nämlich bei der *Darier*schen Krankheit, die systematisierten Fälle gleichfalls zum größten Teile gerade den solitären angehören. Von den

bisher bekannt gewordenen 8 systematisierten *Darier*-Fällen (*Boeck*, *Heiss-Squindo*, *Jamieson*, *Kreibich*, *Ledermann-Pinkus*, *Malinowsky*, *Spitzer* [2 Fälle]) sind nämlich 7 solitär[1]), und in dem einzigen Fall, der übrig bleibt, ist zwar die *Darier*sche Krankheit, nicht aber die Systematisierung erblich; also eine vollkommene Analogie zu unseren Befunden bei der Porokeratosis Mibelli[2]). Diese Tatsachen weisen doch darauf hin, daß die enge Verbindung, die man zwischen der Systematisierung und der Erblichkeit bei gewissen Idiodermatosen angenommen hat, offenbar nicht besteht, sondern daß die Systematisierung in ätiologischer Beziehung auch bei sicher erblichen Hautkrankheiten ihren eigenen Gesetzen folgt.

Bevor wir auf das Ergebnis unserer tabellarischen Zusammenstellung eingehen, wollen wir noch einige vererbungsbiologisch wichtige Punkte streifen.

Zuerst wäre die Frage nach der *Blutsverwandtschaft* der Eltern zu erörtern. Über Konsanguinität wurde jedoch bisher in keinem Fall von Porokeratosis berichtet, allerdings wurde sie auch in keinem Falle in Abrede gestellt. Merkwürdig ist, daß bei einem Leiden, das in so verschiedenem und oft so hohem Alter auftritt, Konduktoren nur in einem Fall (*Ducrey-Respighi* 1898, Familie Bia) beobachtet worden sind. Auch die Fälle, in denen das Leiden bei Kindern sicher gesunder Eltern auftritt, sind spärlich.

Wir fanden hier, wenn wir von den erwähnten einwandfreien Solitärfällen absehen, nur den Fall von *Ducrey-Respighi* (1889, Familie Bia), in dem die *Eltern* offenbar *nicht befallen* waren, aber andererseits die Krankheit nur bei den Kindern auftrat, die von einer kranken Amme genährt wurden. Ferner gehört hierher der Fall von *Respighi* (1893, Fall 4), in dem die Eltern gesund gewesen sind, und ebenso der Fall 5. Bei letzterem aber soll der Patient seine Frau angesteckt haben. Schließlich geht aus den Arbeiten *Reisners*, *Scadutos* und *Kullacks* hervor, daß auch hier die Erkrankten von gesunden Eltern stammten.

Irgendwelche Anhaltspunkte, daß eine bestimmte *Altersstufe* zum Ausbruch der Porokeratosis Mibelli prädisponiert sei, ergab sich nicht aus dem vorliegenden Material, vielmehr tauchte die Krankheit in jedem Alter auf.

Bei der Zusammenstellung der Tabellen haben wir in Nr. 1—11 alle einwandfreien erblichen Fälle (d. h. solche, bei denen die Porokeratose in mehr als einer

[1]) Die Arbeit von *Jamieson* konnten wir uns nicht verschaffen; auf den solitären Charakter des in ihr beschriebenen Falles schließen wir aus der Tatsache, daß er von *Rothe* und *Spitzer* nicht unter den familiären aufgeführt ist.

[2]) Daß die Verhältnisse bei der Keratosis palm. et plant. analog liegen, scheint eine Bemerkung von *Gaßmann* (Erg. d. allg. Pathol. **10**, Erg. 1.) zu beweisen, in der es heißt, daß diese Verhornungsanomalie „ausnahmsweise bei einem Familienmitglied“ auch in Streifenform vorkommen kann. *Siemens.*

Generation beobachtet wurde) geführt. Nr. 12—14 geben Fälle, in denen in einer Geschwisterschaft mehrere Kranke auftreten, die von gesunden Eltern ausgehen. Unter Nr. 15—22 werden solche Fälle geführt, bei denen die Krankheit durch eine oder mehrere Generationen geht, deren mangelhafte Anamnese aber ein ge naues Auszählen in den Geschwisterschaften nicht ermöglichte. Besonders zu erwähnen ist noch der Fall *Pasini* (Nr. 23), aus dem nur das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden zu ersehen ist. Da uns über die Methodik der Auszählung nichts bekannt ist, konnten wir ihn nicht mit den anderen zusammen verwenden (Tabelle 2a und 2b).

Tabelle II a.

Nr.	Verfasser	Jahr der Publ.	Erbl. d. Gen. beobacht.	Ges. Zahl der Behafteten	Verhältnis d. Kranken zu d. Gesunden	Verh. d. kr. Männer zu d. kr. Frauen	Verhältnis d. ges. Männer zu den ges. Frauen
1.	Ducrey-Respighi	1898	2	7	7 : 10	5 : 2	3 : 7
2.	„	1898	2	4	3 : 13	4 : 0	11 : 2[1])
3.	„	1898	3	4	2 : 3	2 : 2	3 : 0
4.	„	1898	3	8	7 : 12	5 : 3	2 : 2
5.	Gilchrist	1897	4	11	7 : 5	8 : 3	3 : 2
6.	Lombardo	1907	2	2	1 : 4	2 : 0	?
7.	Mibelli	1893	2	4	2 : 1	3 : 1	1 : 0
8.	„	1899	4	7	5 : 6	4 : 3	3 : 3
9.	„	1905	3	6	3 : 4	6 : 0	1 : 3
10.	Respighi	1899	2	3	2 : 6	1 : 2	4 : 2[2])
11.	Truffi	1905	2	2	1 : 9	1 : 1	?
					40 : 73	41 : 17	31 : 21
12.	Reisner	1898	1	2	2 : 6	1 : 1	?
13.	Respighi	1893	1	4	3 : 4	3 : 1	1 : 3
14.	Scaduto	1909	1	5	5 : 6	4 : 1	1 : 3
					50 : 89	49 : 20	33 : 27

Tabelle II b.

Nr.	Verfasser	Jahr der Publ.	Erbl. d. Gen. beobacht.	Ges. Zahl der Behafteten	Verhältnis d. Kranken zu d. Gesunden	Verh. d. kr. Männer zu d. kr. Frauen	Verhältnis d. ges. Männer zu den ges. Frauen
15.	Kullack	1900	1	2		2 : 0	?
16.	Respighi 1.	1893	2	3		2 : 1	?
17.	„ 2.	1893	1	2		2 : 0	?
18.	„ 6.	1893	2	3		2 : 1	?
19.	„ 7.	1893	1	2		1 : 1	?
20.	Sellei	1919	2	2		1 : 1	?
21.	Truffi 3.	1905	3	4		3 : 1	?
22.	Wolff	1898	1	2		1 : 1	?
23.	Pasini	1912	?	26	26 : 37	?	?
						14 : 6	

Betrachten wir die Tabelle, in die alle genügend ausführlich berichteten erblichen Fälle aufgenommen sind (Nr. 1—14), so ergibt sich daraus ohne weiteres — wie ja auch schon aus den bekannt gewordenen

[1]) Krankheit scheinbar durch Milch übertragen, da in Familie nur von kranker Amme genährte Kinder erkranken. Ein Konduktor.

[2]) Früh verstorbene Kinder, bei denen Ausbruch noch fraglich, wenn ohne Affektion, als gesund gezählt.

Stammbäumen —, daß die Porokeratosis Mibelli als *dominante Erbkrankheit* auftreten kann. Die Dominanz ist jedoch offensichtlich eine *sehr unregelmäßige*; das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden beträgt 50 : 89. Die Zahl der Kranken ist also, zumal in Anbetracht der literarisch-kasuistischen Auslese, eine sehr geringe (bei der Epidermolysis bullosa simplex, deren Dominanz auch schon unregelmäßig ist, fand *Siemens* mindestens 185 : 172), und es muß deshalb aus diesen Zahlen der Schluß gezogen werden, daß bei der Porokeratosis sehr viele (vielleicht die Hälfte) der mit der krankhaften Erbanlage behafteten Personen äußerlich gesund erscheinen. Nur bei etwa der Hälfte der idiotypisch Behafteten kommt also das Leiden auch zur Manifestation. Freilich muß man dabei in Betracht ziehen, daß wegen des verhältnismäßig späten Ausbruchs des Leidens bei einem Teil der Personen, die zur Zeit der Beobachtung frei waren, noch ein Auftreten der Porokeratosis zu erwarten ist; das gilt natürlich besonders für die nicht sehr zahlreichen Fälle, in denen die Individuen zur Zeit der Beobachtung noch im kindlichen Alter standen.

Tabelle III a.

Nr.	Verfasser	Jahr der Publ.	Männl.	Weibl.	
1.	Apolant	1901	1		
2.	Baum	1908	1		
3.	Bloch	1921	1		
4.	Fox and Fordyce	1902	2		(Fall 1 u. 2)
5.	Heidingsfeld	1905	1		
6.	Himmel	1907	1		
7.	Hodara	1921		1	
8.	Joseph	1897	1		(Fall 2)
9.	Respighi	1893		1	(Fall 5)
10.	„	1895	1		
11.	„	1896	2	1	(Fall 1, 2, 3)
12.	Truffi	1905		1	(Fall 2)
	15 Fälle ergeben		11 :	4	

Tabelle III b.

Nr.	Verfasser	Jahr der Publ.	Männl.	Weibl.	
13.	Dubreuilh	1896	1		
			1 :	0	

Tabelle III c.

Nr.	Verfasser	Jahr der Publ.	Männl.	Weibl.	
14.	Basch	1898	1		
15.	Bruck und Hirsch		1		
16.	Castel und Lenglet	1900	1		
17.	Galloway	1902		1	
18.	Hartung	1900	1		
19.	Heller	1898	1		
20.	Hutchinson	1896	1		
21.	Joseph	1897	1		(Fall 1)

Tabelle IIIc (Fortsetzung).

Nr.	Verfasser	Jahr der Publ.	Männl.	Weibl.	
22.	Mibelli	1893	2		(Fall 2 u. 3)
23.	„	1905	1		(Fall 1)
24.	Nielsen	1903		1	
25.	Respighi	1893	2		(Fall 3 u. 5)
26.	Scholl	—		1	
27.	Sevening	1918	1		
28.	Wende	1898		1	
	17 Fälle ergeben		13 :	4	

Tabelle III d.

Nr.	Verfasser	Jahr der Publ.	Männl.	Weibl.
29.	Brocq, Pautrier	1907		1
			0 :	1

Zu einem auffallenden Resultat kamen wir bei der Betrachtung des Geschlechtes der Befallenen. Schon bei den erblichen Fällen (Tab. IIa, Nr. 1—14) ergibt sich ein Verhältnis von 49 ♂ : 20 ♀. Dazu kommen noch die Fälle Nr. 15—22 mit einem Resultat von 14 ♂ : 6 ♀. Wenn wir bei diesen beiden Resultaten noch die solitären Fälle (Tab. III) berücksichtigen (25 ♂ : 9 ♀), so kommen wir zu dem Ergebnis: 88 ♂ : 35 ♀.

Das männliche Geschlecht ist also sowohl bei den familiären wie bei den solitären Fällen mehr als doppelt so stark befallen als das weibliche. Der Prozentsatz der Männer unter den Behafteten beträgt unter den familiären Fällen 72 ∓ 12%[1]). Diese relative Geschlechtsbegrenzung überraschte uns um so mehr, als wir in der Literatur davon nirgends etwas erwähnt fanden, während die viel weniger eindrucksvollen Zahlen bei der Epidermolyse (nach *Siemens* 59 ∓ 11%) fast allgemein zu der Ansicht einer Geschlechtsbegrenzung bei dieser Krankheit geführt haben.

Ergebnisse.

1. Die Porokeratosis Mibelli ist eine unregelmäßig dominante Erbkrankheit. Wir fanden durch Prüfung der bisher bekanntgewordenen familiären Fälle 50 Kranke : 89 Gesunden in den betreffenden Geschwisterschaften. Die Unregelmäßigkeit ist also ungleich größer als bei der Epidermolysis bullosa simplex, zum Teil gewiß wegen des wechselnden und manchmal sehr späten Manifestationstermins der Porokeratosis.

2. Soweit das bisherige Material reicht, liegt außerdem eine starke relative Begrenzung auf das männliche Geschlecht vor. Der Prozentsatz der Männer unter den Behafteten beträgt 72 ∓ 12%. Die Porokeratosis ist also anscheinend das erste Beispiel einer *unregelmäßig dominanten Erbkrankheit mit relativer Begrenzung auf das männliche Geschlecht.*

[1]) 12 ist hier der dreifache Wert des mittleren quadratischen Fehlers.

3. Bei den halbseitig lokalisierten und den systematisierten Fällen wurde bisher bei der Porokeratosis ebenso wie bei der *Darier*schen Krankheit familiäres Auftreten besonders selten gefunden; auch in den familiären Fällen dieser Art war aber zwar die betreffende Krankheit, niemals jedoch die Systematisierung erblich. Es muß deshalb angenommen werden, daß die Systematisierung mit den betreffenden Dermatosen genetisch nicht unmittelbar zusammenhängt, daß sie vielmehr in ätiologischer Beziehung auch bei diesen sicher erblichen Hautkrankheiten ihren eigenen Gesetzen folgt.

Literatur.

Porokeratose: *Aberastury*, Ann. del circulo medico argentino **23**. 1899. — *Apolant*, Verhandl. d. dermatol. Ges. Berlin. Februar 1901. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **57**, 263. — *Audobert-Larochas*, Thèse. Paris 1902. — *Barcut*, Brit. journ. of dermatol. 1895, S. 368. — *Baum*, Verhandl. d. Dtsch. dermatol. Ges. **10**, 135. 1908. — *Basch*, Pester med. chirurg. Presse 1898, Nr. 27 (Festschrift *Schwimmer* 1897). — *Bloch*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 116. — *Brocq*, *Pautrier*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1907 (Referat: Dermatol. Wochenschr. **50**, 224). — *Bruck* und *Hirsch*, Dermatol. Zeitschr. **29**, Heft 4. — *Du Castel* et *Langlet*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1900, 223. — *McCormac*, *Pollier*, Brit. journ. of dermatol. Oktober, Dezember 1918. — *Dubreuilh*, Internat. Derm.-Kongreß, London 1896 (Besprechung in *Larochas* Thèse). — *Ducrey*, *Respighi*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1898, S. 1; 1898, S. 609; 1898, S. 734; Giorn. int. d. soc. med. **20**, 20. — *Fox* und *Fordyce*, Journ. of cut. dis. **20**, 5. 1902. — *Galloway*, Brit journ. of dermatol. 1901, S. 262. — *Gilchrist*, Johns Hopkins hosp. bull. Baltimore 1897. **8**, Nr. 74; Journ. of cut. dis. **17**, 148. 1899. — *Hartung*, Verhandl. d. Breslauer dermatol. Vereins 1900. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **56**, 147. — *Heidingsfeld*, Journ. of cut. dis. **23**, 29. 1905. — *Hodara*, Dermatol. Ges. in Konstantinopel **1**, 5. 1921. Dermatol. Wochenschr. **73**, 1049. 1921. — *Heller*, Berlin. dermatol. Ges. 1898. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **47**, 435. — *Himmel*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **84**, 279. 1907. — *Hutchinson*, Journ. of cut. dis. **14**, 373. 1896. — *Ito*, Dermatol.-urol. Ges. Tokio 1908. Dermatol. Wochenschr. **49**, 120. — *Joseph*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **39**, 335. 1897. — *Kullack*, Inaug.-Diss. Rostock 1900. — *Larrode*, Thèse. Bordeaux 1900. — *Lombardo*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1907, S. 699. — *Maki*, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. **14**. 1914; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **119**, 172. — *Mibelli*, Internat. Atlas seltener Hautkrankheiten 1893, Heft 9. — *Mibelli*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle **3**, 313. 1893. — *Mibelli*, Dermatol. Wochenschr. **20**, 309. 1895; **24**, 345. 1897. — *Mibelli*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **47**, 1. 1899; 1899, S. 231. — *Mibelli*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **6**, 503. 1905; **6**, 595. 1905. — *Nielsen*, Dän. dermatol. Ges. 1902. 24. Sitzung. Dermatol. Zeitschr. 1903, S. 597. — *Pasini*, **7**. internat. dermatol. Kongreß. Rom 1912. Dermatol. Wochenschr. **55**, 1733. — *Pawlow*, Dermatologia 1914, Bd. 4. Dermatol. Wochenschr. **67**. 779. — *Reisner*, Inaug.-Diss. Straßburg 1898. — *Respighi*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1893, S. 356; 1895, **1**. — *Respighi*, Kongreß d. italien. Ges. f. Dermatol. 1895. Dermatol. Wochenschr. **22**, 77. — *Respighi*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1896, S. 138. — *Respighi*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1899, S. 925. — *Scaduto*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1909, Heft 5. — *Scholl*, Dermatol. Wochenschr. **72**, 1. — *Sellei*, Dermatol. Wochenschr. **68**, 240. 1919. — *Serening*, Dermatol. Zeitschr. **26**, 292. 1918. — *Tommasoli*, Commentario clinico

d. malatt. **2**. 1894. — *Truffi*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **6**, 521. 1905. — *Wende*, Journ. of cut. dis. **17**, 505. 1898. — *Wolff*, Verhandl. d. 6. Kongr. d. dtsch. dermatol. Ges. Straßburg 1898. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **47**, 415. — **Dariersche Krankheit:** *Boeck*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **23**, 857. 1891. — *Heis-Squindo*, Inaug.-Diss. München 1916. — *Kreibich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **80**, 368. 1906. — *Jamieson*, Edinburgh med. journ. 1907, Januar. — *Ledermann-Pinkus*, Dermatol. Zeitschr. **29**. — *Malinowsky*, Dermatol. Wochenschr. **43**, 209. — *Rothe*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **102**. — *Sachs*, Wien. med. Wochenschr. 1906, Nr. 10 und 12. — *Spitzer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**, 362. 1921. — **Allgemeines:** *Dresel*, Inwiefern gelten die *Mendel*schen Vererbungsgesetze in der menschlichen Pathologie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **224**. — *Gossage*, The interitance of certain human abnormalities. Quart. journ. of med. **1**, 331. 1908. — *Neißer-Jadassohn*, Krankheiten der Haut. — *Siemens*, Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. I. Epidermolysis bull. hered. (Bullosis mech. simplex.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**, 45. 1922.

(Deutsche Hautklinik in Prag.)

Neurodermitis decalvans.

Von

C. Kreibich.

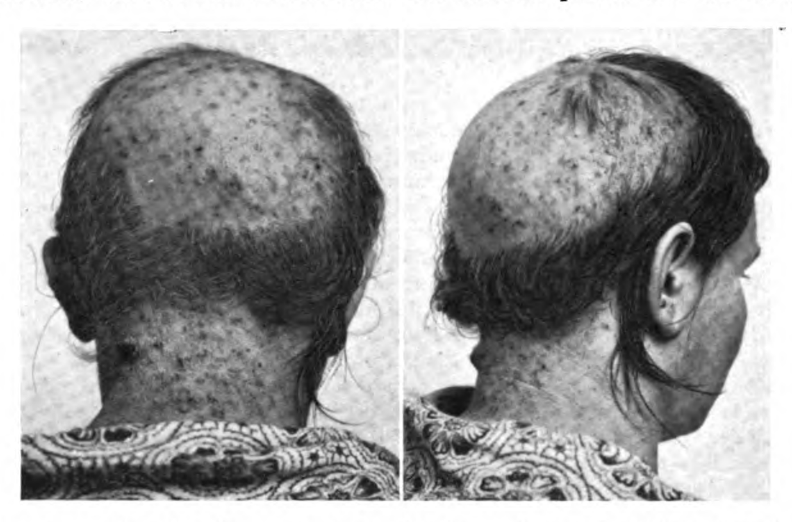
Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 26. Februar 1923.)

K., Marie, 47 Jahre alt, immer gesund, nie Hautausschlag. Vor 2 Jahren Scabies der Kinder, dann bei ihr ähnlicher Ausschlag, bei Verwendung von Scabiessalbe zunächst Besserung, dann Neuauftreten eines Ausschlages über den Körper, besonders am Nacken und in der Kopfhaut. Jetzt bewirkt Ungu. sulfurat. Wilkins. auf der Kopfhaut Verschlechterung; es treten Knötchen auf, die unter Jucken zerkratzt werden und dann nässen. Haarausfall beginnt, Krusten und Schuppen werden zwar durch Salben erweicht, unter ihnen aber kommt rot-nässende Haut zum Vorschein. Der Juckreiz besonders am Kopf hochgradig. Pat. kratzt bei Nacht aber auch bei Tag, durch das Tuch, das sie wegen ihrer Alopecie trägt.

Status praesens: Hauttypus der einer Dunkelrotblonden, mit gutem Turgor, zarter Hornschicht, keine Pigmentation, vasomotorisch lebhaft. Haut weist ein Exanthem auf, das am besten mit dem eines Prurigonachschubes verglichen werden kann. Befallen sind: die Außenseite der Unterschenkel, vordere und innere Fläche der Oberschenkel, vordere Achselfalten, Ellenbeuge bis zum Handgelenk, Schulter, Rücken bis unter die Schulterblätter, Nacken und Kopfhaut-Stirnhaargrenze, beide Schläfen mit 2 Streifen, die vor dem Ohr gegen den Kiefer herabziehen. Am Oberschenkel zahlreiche kleine mit Blutbörkchen bedeckte Stellen aus kleinen zerkratzten Efflorescenzen hervorgegangen, die Prurigoknötchen gleichen. Daneben ähnliche, aber etwas größere urtikariell entzündliche Knötchen nach Art des Lichen urticatus. Auch diese Knötchen werden in der Mitte zerkratzt und bedecken sich mit einer Blut- oder Serumkruste. Zwischen den Knötchen bestehen am Oberschenkel Reliefvergröberungen, keine Pigmentation, keine Parakeratose. Am Unterschenkel außen persistierende blaß rötliche harte Knötchen, die nicht zerkratzt werden, der Lichenifikation angehören und der Keratosis Weidenfeld vergleichbar sind, nur mit dem Unterschied, daß ihre Oberfläche nicht warzenartig ist, sondern nur leicht schuppend. Reliefvergröberung findet sich weiter nur noch deutlich in der Ellenbeuge und am Nacken. Hingegen sind hier frische kleinere und größere Knötchen, sämtliche zerkratzt. An den vorderen Achselfalten und der Schulter zu Herden konfluiert, wodurch das Bild des Kratzekzems entsteht. Sehr dicht zusammengedrängt sind die zerkratzten Elemente am Nacken durch Lichenifikation verbunden, hier auch ein großer Furunkel (Abbildung). Knötchen sitzen manche um den Follikel, doch auch neben dem Follikel. Keine varioloforme Schuppung. Nach einem heißen Reinigungsbade flammt gleichsam der Prozeß auf; die größeren Knötchen sind erigiert, manche davon auf Stunden quaddelartig abgeblaßt. Zwischen ihnen eine verbindende lebhafte fluxionäre

Hyperämie. Jucken intensiv. Am Kopf im großen Ausmaß Alopecie. Es verbleibt an der Nackenhaargrenze ein zweifingerbreiter Haarstreifen, die nach vorn in der Ohrgegend etwas breiter wird und zum Vorderkopf führt, wo etwa noch auf 7—8 cm voller Haarbestand ist. Die Alopecie ist im großen Ausmaße eine restlose, hat das Aussehen einer alten Glatze; es fehlen Follikel, die Haut ist gespannt, glänzend und atrophisch verdünnt, ohne daß aber die Oberfläche flächenhaft oder grübchenförmig narbig wäre. In der Alopecie noch immer reichlich entzündlich zerkratzte Knötchen, von dem bereits beschriebenen Typus. Rings um die Alopecie ist die Haut mit Serumkrusten bedeckt, nach deren Erweichung sie rot ist und, da ohne normale Hornschicht, auch etwas näßt. An der Stirnhaargrenze etwa 1 cm in die unbehaarte Haut reichend gruppierte kleinste zerkratzte Knötchen, an den Schläfen zu einzelnen Herden konfluiert, zwischen den Knötchen die Haut gerötet und die Haare an Zahl etwas vermindert. Keine follikulären Abscesse, keine varioliformen Krusten. Die weiße atrophische Haut der Glatze



grenzt an eine Umgebung, wo durch Konfluenz der entzündlichen Knötchen, ferner durch Kratzen und Scheuern die Haut gleichmäßig mit Krusten bedeckt ist, nach deren Ablösung sie wie bereits erwähnt rot erscheint und näßt. Haare hier deutlich auf die Hälfte vermindert und leicht auszuziehen. Nirgends abgeriebene Haarstümpfe. Noch weiter in der behaarten Zone etwas mehr schuppende krustöse Herde. Nirgends Scutula, auch nicht nach dem Aufhellen mit Xylol. Hintere Fläche des Ohres verdickt und lichenifiziert. Pilzbefund vollkommen negativ. Sonst Status o. B. Interessant war der Verlauf. Mit Ölhaube werden die Borken erweicht, dann Reinigungsbad, das zur bereits erwähnten Reizung des ganzen Bildes führt. Nach Ablösung der Blutbörkchen feuchte Punkte, doch kein stärkeres Nässen. Kopfhaut und Haargrenze wird mit Pix liquida eingepinselt, und am nächsten Tage ist gleichsam der ganze Prozeß erstickt. Kein Nässen, kein Jucken. Teer mit der feuchten Oberfläche zu einem Häutchen vertrocknet und festhaftend. Am deutlichsten ist die Stillegung der Erscheinungen an der Stirn und an den Schläfen, wo sich an Stelle der juckenden Efflorescenzen kleine vertrocknete Teerpunkte finden, die nach einigen Tagen abfallen und eine normale Haut hinterlassen. Am Körper durch Teerseife und Puder bedeutende Besserung. Nur an der Alopeciegrenze haftet der Teer fester und nach Ablösung

ist noch immer Entzündung und nässende Oberfläche vorhanden, durch die gleiche Therapie bessert sich aber auch hier der Zustand so weit, daß kein Nässen mehr vorhanden ist und die Haut nur noch rot entzündet erscheint. Am Körper ab und zu rezidiv entzündliche Knötchen. Von einer histologischen Untersuchung wurde abgesehen.

Zusammenfassend. Bei einer Patientin von 47 Jahren tritt gleichzeitig an verschiedenen Körperstellen eine Hauterkrankung auf. Sie besteht in kleinen Knötchen, die Prurigoknötchen gleichen und größeren Lichen urticatus ähnlichen Efflorescenzen. Erkrankung ist juckend, Knötchen werden zerkratzt und bedecken sich mit Blut- und Serumborken. Konfluierte Herde erinnern an das Kratzekzem der Scabies. Aus diesen Efflorescenzen kommt es durch intensives Scheuern auf dem Kopfe zu konfluiert entzündeter Haut, die mit gelben Krusten bedeckt ist, nach deren Ablösung die Haut gerötet ist und etwas näßt. Hier ergibt sich das Bild eines nässenden Kratzekzems. Die Efflorescenzen zeigen keine varioliformen Schuppen, sind keine follikulären oberflächlichen Abscesse und doch steht die Entzündung der Haut in enger Beziehung zu einem Haarausfall. Die Haare sind nicht abgerieben, wie man dies bei intensiv juckenden Erkrankungen der Kopfhaut gelegentlich sieht, sondern es fallen lange Haare aus und akute Stellen zeigen eine gewisse Verminderung der Haars, an subakuten ist der Haarausfall stärker und an den ältesten Stellen besteht in weiter Fläche über dem Scheitel eine zweihandtellergroße Alpecie mit vollständigem Haarverlust; die Haut daselbst glänzend, gespannt verdünnt atrophisch, doch ohne follikuläre oder flache superfizielle Narben. An manchen Stellen findet sich etwas Lichenifikation, so besonders an den Unterschenkeln, in Form einer modifizierten Keratosis Weidenfeld, im Allgemeinen besteht das Bild einer atypischen Prurigo, am Kopf Kratzekzem, also Neurodermitis im weitesten Sinne.

Im Falle interessiert vor allem das *Verhältnis der Neurodermitis zur Alopecie.* Kann die dauernde Alopecie eine Folge der Neurodermitis sein? Hierzu läßt sich folgendes sagen: Es liegt insgesamt anscheinend ein typischer Symptomenkomplex vor, der bereits wiederholt allerdings unter anderer Deutung beschrieben wurde.

M. Strassberg beschreibt im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134** als *Keratodermitis follicularis atrophicans* eine ähnliche Beobachtung:

Patientin 49 Jahre alt, juckende Knötchen, werden als Scabies behandelt. Nach der Kur intensiver Ausschlag. Im Unterschied zum obigen Falle sind die Knötchen von normaler Hautfarbe, manche etwas mehr bräunlich, Sitz follikulär, entsprechend den Spaltrichtungen, bestehen aus follikulären Hyperkeratosen, die die Basis der Haare einscheiden. Die Haare folgen einem leichten Zuge, bleibende Alopecie. Ist Alopecie eingetreten, so verschwindet der Juckreiz, während noch behaarte Stellen unerträgliches Jucken zeigen. Im Verlauf läßt der Juckreiz plötzlich überall nach, die Hornstacheln fallen ab ohne Narben zu hinterlassen. Am Hinterkopf und an den Schläfen halten sich die Knötchen länger und hier stellen sich kleine Närbchen ein.

Strassberg zitiert in seiner Arbeit frühere Beobachtungen; die erste stammt von *E. G. Graham Little:* Folliculitis decalv. et atrophicans.

Patientin 55 Jahre. Vor 10 Jahren entzündliche Prozesse am Scheitel mit Haarausfall und kahlen Stellen. Vor 5 Monaten unter heftigen Jucken ähnliche Prozesse auf dem Kopfe, an der Stirn, Schläfen, Achseln, Ellenbeugen. Grupiierte Furunculosis, Lichen spinulosus ähnlicher Ausschlag. Ausfall der Achsel- und Schamhaare.

Ein weiterer Fall von *S. E. Dore*:

Patientin 43 Jahre alt, Lichen spinolosus und Filliculitis. Pat. litt seit 2 Jahren an Folliculitis decalvans. Auf der Kopfhaut kleine zirkuläre unregelmäßig atrophische Herde, glatt, glänzend, leicht deprimiert und frei von perifollikulärer Entzündung. Seit 9 Wochen Exanthem; an Bauch, Rücken, Brust, Oberschenkel stachlige nicht entzündliche Knötchen von normaler Hautfarbe.

Beatty Wallace und *John Speares, Folliculosis decalvans, Lichen spinolosus*:

Patientin 43 Jahre. Vor 10 Jahren Haarausfall mit Atrophie, unter Jucken, Rauhigkeit auf der Brust; Kopf glatt, kahl, darin inselförmiger Lichen spinulosus.

Im ganzen also sehr verwandte Beobachtungen. Frauen in etwas höherem Alter mit einer Hauterkrankung und Kahlheit. Bei allen Patientinnen *intensives Jucken* von allen Autoren erwähnt, aber für die Pathogenese nicht herangezogen. Unsere Patientin war rotblond, besaß vasomotorische lebhafte Haut; os präsentierte sich die Hauterkrankung in einer Form, die unschwer als Kratzphänomen zu diagnostizieren war. In obigen Fällen stellten sich die Hauterkrankungen als *Lichen spinulosus* ähnliche Affektionen dar. Der vielumstrittene echte Lichen spinosus wurde bisher vorwiegend bei Kindern und jugendlichen Patienten beschrieben. Öfter wird hervorgehoben, daß Jucken nicht bestand. Wenn also obige Beobachter nur von einer Lichen spinulosus-ähnlichen Affektion sprechen, so hat es seine Berechtigung. Lichen spinulosus-ähnliche Erkrankungen wären aber identisch mit Spinulosismus. Setzt man statt dieses Wortes *follikuläre Keratosis* (f. K.), so wird die Beantwortung der Frage, ob f. K. als Kratzphänomen einer Neurodermitis aufzufassen ist, wesentlich erleichtert. Die Kriegszeit hat gelehrt, daß paraffinhaltige Vaseline follikuläre Keratosen bedingt. Es kam zum Vaselinoderma. *Oppenheim* zeigte, daß echte Akanthose des Follikelepithels der anatomische Grund ist. Es zeigte sich, daß f. K. nicht so sehr dadurch entsteht, wenn die paraffinhältige Salbe als Verband aufgelegt wird, sondern wenn sie als Vaseline oder als Paste durch Einreibung in die Follikel getrieben wird. Dadurch ist schon das Einreibungsmoment gegeben. Bei vielen Patienten verursacht diese Vaseline aber auch Jucken, gegen welche wieder dieselbe Pastengrundlage eingerieben wurde, abgesehen davon, daß auch sonst gescheuert wurde. So ergaben sich aus chemischen und mechanischen Schädlichkeiten Krankheitsbilder, die dem Lichen scrophulosorum, den Tuberkuliden ähnlich waren, ja sogar Lichen ruber accuminatus vortäuschten. Ein universeller Fall letzterer Art betrifft einen Kollegen,

der nur sehr schwer von der Diagnose Lichen ruber accuminatus abzubringen war. Gerade bei diesem bestand hochgradiger Juckreiz. Die Erfahrungen mit der Kriegsvaseline haben uns gelehrt, die Ätiologie der f. K. genauer zu erforschen. So wie *Pinkus* beim Ekzem den größten Wert auf eine äußere chemische Schädlichkeit legt, so wird auch bei den f. K. eine chemische Schädlichkeit die einfachste Erklärung abgeben und wir haben seither diese Form vielfach wiedergesehen bei Fabriksarbeitern, Schriftsetzern, Typographen, manchmal in einer Form, die nicht ohne Weiteres die äußere Schädlichkeit verriet. Ähnlich wie Arbeit kann auch Luxus zu einem ähnlichen Bilde führen. Es kann einmal durch zu häufige Anwendung von Creame, Fettpuder ein chemischer Körper in den Follikel getrieben werden und dann eine störende Follikelbetonung bewirken, die nicht aus der sonstigen Beschaffenheit der Haut zu erklären ist.

Die zweite Möglichkeit ist, daß ein chemischer Körper auch Jucken auslöst und das die Keratose aus der Kombination von chemischer Schädlichkeit und Scheuern hervorgeht. Endlich besteht noch die dritte Möglichkeit, daß Scheuern allein follikuläre Keratose auf einer disponierten Haut veranlaßt. Hier geht man am besten von den niedersten Graden aus, also von einer Haut, die anscheinend keine Neigung zu f. K. hat, wo aber doch durch eine gewisse Disposition sehr häufig das Scheuern eine Markierung der Follikel durch eine gewisse dunkle Färbung und eine geringere Keratose deutlich macht. Wir hatten gleichzeitig einen Patienten an der Klinik, bei welchem zu beiden Seiten des Halses dort, wo der Hemdansatz scheuert, die Follikel prominent waren und durch eine gewisse dunkle Färbung hervortraten. Das Gleiche war der Fall in einem Streifen am Rücken, der dem linken Hosenträger entspricht. Am Kleiderbund rechts und links fand sich Pigmentation und deutliches Relief, also Lichenifikation, die noch etwas stärker über den Sitzknorren ausgeprägt war. Anatomisch zeigte sich keine Entzündung, deutliche Prominenz der Papillen, und entsprechend den schwarzen Punkten (Follikel?) Hyperkeratose. Hierher gehören auch die Keratosen unter dem rückwärtigen und vorderen Hemdknopf, die Keratosen entsprechend den Schnürriemen am Fußrücken.

Geläufig sind uns f. K. ohne Neurodermitis dann wenn Jucken und Scheuern vorhanden ist bei einer Haut die infolge leichter Ichthyosis oder eines bereits bestehenden Lichen pilaris zu Keratosis neigt. F. K. kann aber auch im Gefolge des Juckens auftreten, wenn die Haut eine besondere Disposition bekommt. So sahen wir sie einmal deutlich bei einem Salvarsanerythem vom Typus *Buschke*. Hier fanden sich die heute bereits bekannten Lichen planus-artigen Knötchen, daneben aber Lichen acuminatus-artige Efflorescenzen. Besonders letztere imponierten als Kratzphänomen, hervorgegangen aus Arsenwirkung

2*

Tabelle IIIc (Fortsetzung).

Nr.	Verfasser	Jahr der Publ.	Männl.	Weibl.	
22.	Mibelli	1893	2		(Fall 2 u. 3)
23.	„	1905	1		(Fall 1)
24.	Nielsen	1903		1	
25.	Respighi	1893	2		(Fall 3 u. 5)
26.	Scholl	—		1	
27.	Sevening	1918	1		
28.	Wende	1898		1	
	17 Fälle ergeben		13 :	4	

Tabelle III d.

Nr.	Verfasser	Jahr der Publ.	Männl.	Weibl.
29.	Brocq, Pautrier	1907		1
			0 :	1

Zu einem auffallenden Resultat kamen wir bei der Betrachtung des Geschlechtes der Befallenen. Schon bei den erblichen Fällen (Tab. IIa, Nr. 1—14) ergibt sich ein Verhältnis von 49 ♂ : 20 ♀. Dazu kommen noch die Fälle Nr. 15—22 mit einem Resultat von 14 ♂ : 6 ♀. Wenn wir bei diesen beiden Resultaten noch die solitären Fälle (Tab. III) berücksichtigen (25 ♂ : 9 ♀), so kommen wir zu dem Ergebnis: 88 ♂ : 35 ♀.

Das männliche Geschlecht ist also sowohl bei den familiären wie bei den solitären Fällen mehr als doppelt so stark befallen als das weibliche. Der Prozentsatz der Männer unter den Behafteten beträgt unter den familiären Fällen 72 ∓ 12%[1]). Diese relative Geschlechtsbegrenzung überraschte uns um so mehr, als wir in der Literatur davon nirgends etwas erwähnt fanden, während die viel weniger eindrucksvollen Zahlen bei der Epidermolyse (nach *Siemens* 59 ∓ 11%) fast allgemein zu der Ansicht einer Geschlechtsbegrenzung bei dieser Krankheit geführt haben.

Ergebnisse.

1. Die Porokeratosis Mibelli ist eine unregelmäßig dominante Erbkrankheit. Wir fanden durch Prüfung der bisher bekanntgewordenen familiären Fälle 50 Kranke : 89 Gesunden in den betreffenden Geschwisterschaften. Die Unregelmäßigkeit ist also ungleich größer als bei der Epidermolysis bullosa simplex, zum Teil gewiß wegen des wechselnden und manchmal sehr späten Manifestationstermins der Porokeratosis.

2. Soweit das bisherige Material reicht, liegt außerdem eine starke relative Begrenzung auf das männliche Geschlecht vor. Der Prozentsatz der Männer unter den Behafteten beträgt 72 ∓ 12%. Die Porokeratosis ist also anscheinend das erste Beispiel einer *unregelmäßig dominanten Erbkrankheit mit relativer Begrenzung auf das männliche Geschlecht.*

[1]) 12 ist hier der dreifache Wert des mittleren quadratischen Fehlers.

3. Bei den halbseitig lokalisierten und den systematisierten Fällen wurde bisher bei der Porokeratosis ebenso wie bei der *Darier*schen Krankheit familiäres Auftreten besonders selten gefunden; auch in den familiären Fällen dieser Art war aber zwar die betreffende Krankheit, niemals jedoch die Systematisierung erblich. Es muß deshalb angenommen werden, daß die Systematisierung mit den betreffenden Dermatosen genetisch nicht unmittelbar zusammenhängt, daß sie vielmehr in ätiologischer Beziehung auch bei diesen sicher erblichen Hautkrankheiten ihren eigenen Gesetzen folgt.

Literatur.

Porokeratose: *Aberastury*, Ann. del circulo medico argentino **23**. 1899. — *Apolant*, Verhandl. d. dermatol. Ges. Berlin. Februar 1901. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **57**, 263. — *Audobert-Larochas*, Thèse. Paris 1902. — *Barcut*, Brit. journ. of dermatol. 1895, S. 368. — *Baum*, Verhandl. d. Dtsch. dermatol. Ges. **10**, 135. 1908. — *Basch*, Pester med. chirurg. Presse 1898, Nr. 27 (Festschrift *Schwimmer* 1897). — *Bloch*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 116. — *Brocq*, *Pautrier*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1907 (Referat: Dermatol. Wochenschr. **50**, 224). — *Bruck* und *Hirsch*, Dermatol. Zeitschr. **29**, Heft 4. — *Du Castel* et *Langlet*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1900, 223. — *McCormac*, *Pollier*, Brit. journ. of dermatol. Oktober, Dezember 1918. — *Dubreuilh*, Internat. Derm.-Kongreß, London 1896 (Besprechung in *Larochas* Thèse). — *Ducrey*, *Respighi*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1898, S. 1; 1898, S. 609; 1898, S. 734; Giorn. int. d. soc. med. **20**, 20. — *Fox* und *Fordyce*, Journ. of cut. dis. **20**, 5. 1902. — *Galloway*, Brit journ. of dermatol. 1901, S. 262. — *Gilchrist*, Johns Hopkins hosp. bull. Baltimore 1897. **8**, Nr. 74; Journ. of cut. dis. **17**, 148. 1899. — *Hartung*, Verhandl. d. Breslauer dermatol. Vereins 1900. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **56**, 147. — *Heidingsfeld*, Journ. of cut. dis. **23**, 29. 1905. — *Hodara*, Dermatol. Ges. in Konstantinopel **1**, 5. 1921. Dermatol. Wochenschr. **73**, 1049. 1921. — *Heller*, Berlin. dermatol. Ges. 1898. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **47**, 435. — *Himmel*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **84**, 279. 1907. — *Hutchinson*, Journ. of cut. dis. **14**, 373. 1896. — *Ito*, Dermatol.-urol. Ges. Tokio 1908. Dermatol. Wochenschr. **49**, 120. — *Joseph*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **39**, 335. 1897. — *Kullack*, Inaug.-Diss. Rostock 1900. — *Larrode*, Thèse. Bordeaux 1900. — *Lombardo*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1907, S. 699. — *Maki*, Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol. **14**. 1914; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **119**, 172. — *Mibelli*, Internat. Atlas seltener Hautkrankheiten 1893, Heft 9. — *Mibelli*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle **3**, 313. 1893. — *Mibelli*, Dermatol. Wochenschr. **20**, 309. 1895; **24**, 345. 1897. — *Mibelli*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **47**, 1. 1899; 1899, S. 231. — *Mibelli*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. **6**, 503. 1905; **6**, 595. 1905. — *Nielsen*, Dän. dermatol. Ges. 1902. 24. Sitzung. Dermatol. Zeitschr. 1903, S. 597. — *Pasini*, 7. internat. dermatol. Kongreß. Rom 1912. Dermatol. Wochenschr. **55**, 1733. — *Pawlow*, Dermatologia 1914, Bd. 4. Dermatol. Wochenschr. **67**, 779. — *Reisner*, Inaug.-Diss. Straßburg 1898. — *Respighi*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1893, S. 356; 1895, **1**. — *Respighi*, Kongreß d. italien. Ges. f. Dermatol. 1895. Dermatol. Wochenschr. **22**, 77. — *Respighi*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1896, S. 138. — *Respighi*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1899, S. 925. — *Scaduto*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1909, Heft 5. — *Scholl*, Dermatol. Wochenschr. **72**, 1. — *Sellei*, Dermatol. Wochenschr. **68**, 240. 1919. — *Serening*, Dermatol. Zeitschr. **26**, 292. 1918. — *Tommasoli*, Commentario clinico

und Scheuern. Viel interessanter ist die Neigung des echten Lichen rub. planus, follikuläre Keratosen auszulösen, wenn er juckt. Wir sahen einen umschriebenen sytemisierten Lichen corneus. Nach Maceration der Keratosis ergab sich darunter ein typischer Lichen planus in Ringform, die f. K. oder der Spinulosismus war als Scheuerungsphänomen dem planus aufgesetzt. Mehrere follikuläre keratotische Efflorescenzen waren auch in der Umgebung des Lichen planus-Herdes. Patient verspürt nur geringen Juckreiz und es muß also eine besondere Disposition des Lichen planus aber auch seiner nächsten Umgebung angenommen werden. Als Lichen planus + Scheuerungskeratose und nicht als Kombination mit Lichen ruber acuminatus deute ich heute mehrere Fälle, die ich früher gesehen und deute auch einige Fälle die als Kombination dieser beiden Erkrankungen beschrieben wurden. Ich habe seinerzeit die Fälle gesehen, die *Weidenfeld* als eigenartige Keratosis an den Unterschenkeln beschrieben hat und habe in ihnen nie etwas anderes erblickt als eine besonders keratotische Form der Lichenifikation.

Es soll mit diesen Ausführungen nicht gesagt werden, daß jeder Lichen spinulosus diese Ätiologie hat. Fälle Anderer nachträglich umzuprägen ist nicht immer eine fördernde Arbeit. Wie erwähnt wird Lichen spinulosus meist bei Kindern beobachtet, es wird öfters ausdrücklich angegeben, daß Jucken nicht bestand, man kann daher nachträglich nicht sagen, daß eine vorübergehend juckende Ursache ihn veranlaßt hat. Denn um Lichenifikation zu diagnostizieren, muß das auslösende Scheuern sich entweder aus der Anamnese oder aus der Art des Falles, Lokalisation, Pigmentation usw. ergeben und dann erst wird man zu beurteilen haben, ob eine Neurodermitis vorliegt oder ob dieselbe zu einer juckenden Erkrankung anderer Art hinzugetreten ist.

Auf der anderen Seite scheinen uns Anhaltspunkte genug vorzuliegen, die Keratose in den oben zitierten Fällen als Ausdruck einer Neurodermitis anzusehen. Der Grund warum die Neurodermitis in der spinulösen Form auftrat, ist in der inneren Disposition der Haut zu suchen, ähnlich wie in unserem vasomotorisch lebhaftem Falle die Neurodermitis prurigoähnlich war und gerade deshalb leichter als Neurodermitis zu erkennen war.

In den zitierten fremden und in unserem Falle fand sich bleibende Alopecie und es ist die Verbindung zwischen Neurodermitis und Alopecie herzustellen. Es gibt Neurodermitis der Haargrenze, der Augenbrauen, des Bartes, bei welcher die Haare abgerieben sind, aber nicht bleibende Kahlheit besteht. Es muß somit ein Unterschied bestehen. In obigen Fällen wurden die Haare nicht abgerieben, sondern gingen als lange Haare aus; andererseits steht der Haarausfall in Zusammenhang mit dem entzündlichen Prozeß. Dies kann so sein, daß im Verlaufe der Entzündung anatomische Verhältnisse eintreten, welche durch bindegewebige

Proliferation die Papille zum Schwinden bringen, wie *M. Strassberg* dies zeigt. Ein rein oberflächliches Ekzem der Kopfhaut kann nicht zu Alopecie führen. Hingegen kann die Lichenifikation aus Kratzen sehr wohl bis in die Tiefe der Papille einen sklerotisch-atrophischen Zustand schaffen. Bei Beschreibung eines Falles von Lichenificatio alba habe ich an die seltenen Fälle von Prurigo erinnert, wo die Haut der Unterschenkel nicht verdickt, sondern atrophisch glatt ist, wie oben die kahle Kopfhaut. Bei der Lichenificatio alba waren die Kämme der Halshautfalten weiß atrophisch, die Vertiefungen dazwischen pigmentiert. Man sieht unter schlechten Miedern von Pigment umgeben, echte atrophische Flecke, die nicht aus Ulceration stammen. Es kann also sehr wohl Neurodermitis zu Atrophie führen und es besteht die Möglichkeit, daß auch die Haarpapille davon getroffen wird. Die Papille muß zerstört sein, da die Alopezie dauernd ist, nicht wie bei Alopecie der Bettlägerigen oder unter dem Bracherium, wo sie vorübergehend ist, auf Druckanämie zurückzuführen ist. Doch kann unter schlechten Pelotten wohl auch dauernde Atrophie eintreten. Endlich muß noch die Möglichkeit erwogen werden, daß die neurogene Erregung welche Jucken und Neurodermitis auslöst, eine trophische Komponente mitführt, welche erklären würde, daß gerade bei einer bestimmten Neurodermitis Haarausfall eintritt, bei einer anderen nicht. Es sei hier daran erinnert, daß Druck der Kleider, ja herabhängender Kleiderschnüre ausreicht, Vitiligo also Störung des Pigmentapparates hervorzubringen, die nicht einfach auf die mechanische Kompression bezogen werden kann. Ich nehme also an, daß der Haarausfall in unserem Falle als Folge der Neurodermitis erfolgte, wie er sich auch wirklich als solcher darbot, und ich vermute die gleiche Ursache auch für die anderen zitierten Fälle.

In obigem Falle fehlten Follikulitiden, es bestand kein Anlaß, Follikulitis als Grund des Haarausfalles zu beschuldigen. Auch daraus soll nicht verallgemeinert werden, daß jede beschriebene Follikulitis decalvans eine Neurodermitis ist, bei welcher die Pusteln nur ein nebensächliches Symptom der Neurodermitis und nicht der Grund der Papillenverödung sind. Voll befriedigen kann die letztere Deutung allerdings nicht. Wenn man bedenkt, daß bei Sycosis barbae, wo die Pusteln viel tiefer gehen erst dann Alopecie eintritt, wenn das Terrain sklerosiert ist, so erscheint bei der Follikulitis decalvans der Absceß hierfür zu oberflächlich zu sein, fehlt auch oft; weiteres ist das Entstehen der Pustel ätiologisch unklar. Für manchen ist heute der Staphylococcus aureus zwar der Grund der Pustel bei Sykosis aber er ist nicht mehr der letzte Grund der Sykosis. Zurückgreifend auf die alte Ansicht *Wertheims*, sehe auch ich den wahren Grund in einem abnormen Verhältnis des Haares zur Haut. Wir beobachteten an der Klinik einen Kollegen, mit

sehr starken schwarzen Barthaaren, die sehr oft rasiert wurden; dadurch bestand eine gewisse Irritation der Follikel, die sich in Rötung aussprach. Es kam bei ihm ohne Pustelbildung zu fleckenweiser bleibender Alopecie im Barte, also bestenfalls Follikulosis decalvans, vielleicht aus anatomischer Anlage, vielleicht mehr noch provoziert durch häufiges Rasieren.

Endlich findet man außer in obigen Fällen auch in anderen Juckreiz vermerkt, so erwähnt ihn *Grünfeld* in 2 seiner 5 Fälle. In seinem Fall 2 war die Kopfhaut an den betreffenden Stellen gerötet, mit Krusten bedeckt, juckend und leicht blutend.

Es besteht also die Möglichkeit, daß einer oder der andere Fall von Follikulitis decalvans sich als Neurodermitis decalvans darstellen wird, wenn man in obiger Richtung beobachtet.

(Aus dem Dermatologischen Stadtkrankenhaus II Hannover-Linden.)

Mycosis fungoides? Dermatose anderer Provenienz?

Von

Dr. Gustav Stümpke,

Direktor der Anstalt und Honorarprofessor an der tierärztlichen Hochschule Hannover.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Februar 1923.)

Während das klinische und histologische Bild dieser seltenen Affektion seit langem ziemlich geklärt ist, ist das eigentliche Wesen der Erkrankung noch in außerordentliches Dunkel gehüllt: In der ersten Zeit nach Aufstellung des Begriffes der Mycosis fungoides waren es vor allem deutsche Autoren, die dieselbe unter die Granulationsgeschwülste einreihen wollten [*Neisser*[1]), *Doutrelepont*[2]), *Ledermann*[3])], während die Franzosen entsprechend ihrer Vorliebe für Diathesen eine besondere Veranlagung des Lymphgefäß- resp. Lymphdrüsensystems annahmen und somit gewisse Beziehungen zu den leukämischen resp. pseudoleukämischen Erkrankungen schufen [*Demange*[4]), *Gaillard*[5]), *Gillot*[6])]. Weitere Ansichten gingen dahin, die Mycosis fungoides dem Sarkom resp. Lymphsarkom zuzurechnen [*Kaposi*[7])]. Endlich wurde auch der Standpunkt vertreten, daß es sich um eine Affektion sui generis handeln könne [*Vidal*[8]), *Brocq*[9]), *Paltauf*[10])].

Es ist klar, daß man versucht hat, die Ätiologie der Mycosis fungoides auch vom *bakteriologischem Gesichtspunkt* aus zu klären, doch konnten gelegentliche Bakterienbefunde, die zum Teil nicht bestätigt wurden, [*Hochsinger* und *Schiffer*[11]), *Hammer*[12])] nicht darüber hinwegtäuschen, daß deren Vorkommen offenbar rein akzidenteller Natur war. So war es begreiflich, daß sich bei der Unklarheit der gesamten Sachlage langsam die Auffassung durchsetzte, abnorme Reaktionen des an Mycosis fungoides erkrankten Organismus — siehe oben — für die Entstehung des Krankheitsbildes verantwortlich zu machen.

Wichtig für die Stellung der Mycosis fungoides im System waren nun weiter die Obduktionsbefunde, die gelegentlich Metastasenbildung in inneren Organen (Lunge, Leber, Knochenmark, Niere, Magen, Gehirn) nachwiesen; wichtig vor allem nach der Richtung hin, daß aus derartigen Bildern Folgerungen im Sinne einer Geschwulsttheorie gezogen

wurden, wobei zunächst die Frage, welcher Art derartige Geschwülste seien, nicht einmal immer beantwortet wurde: Aber auch derartige Meinungen wurden erschüttert durch Kritik, wie sie insbesondere *Paltauf*[10b]) an solchen Fällen übte, die teils den Charakter des Prozesses als Mycosis fungoides überhaupt, teils die Zugehörigkeit der Metastasen zu dem Gesamtprozeß in Frage zog. Neuerdings sind dann *Paltauf* und *Scherber*[10]) zu der Überzeugung gekommen, daß es sich bei den Metastasen der mycosiden Gewebsbildung in den inneren Organen um eine Granulombildung handele, die auch histologisch bis zu einem gewissen Grade gut charakterisiert sei.

Dieser Ansicht ist auch *von Zumbusch*[13]), der ein besonders guter Kenner der Mycosis fungoides ist, derselbe unterscheidet aber doch bei den Metastasen in den inneren Organen laut schriftlicher Mitteilung an *Zurhelle*[14]) (zitiert in dessen Arbeit: Mycosis fungoides mit Tumorbildung innerer Organe) zwei wesentlich von einander abweichende Formen und zwar: Erstens solche, die histologisch den Mycosis-fungoides-Herden an der Haut entsprechen, und zweitens solche, die histologisch und makroskopisch anders aussehen als die Hautherde: Letztere stellen klinisch weiße, markartige, oft rapide wachsende Gewebe dar, die histologisch zum Teil lymphocytenartig gestaltet sind, zum Teil größere Zellen, aber mit kleinem Protoplasma, enthalten; vielfach besteht sarkomähnlicher Bau.

Wie man sieht, sind das doch noch wesentliche Differenzen in der Klassifizierung, fast so große, daß der einheitliche Charakter des Gesamtbildes dadurch in Frage gestellt ist. Es würde die letztere Form doch einen Übergang der inneren Metastasen in maligne Tumoren in den Bereich der Möglichkeiten ziehen, der seinerseits wiederum die Mycosis fungoides überhaupt in Beziehung zu anderen Krankheitsgruppen bringt. Auch der Fall *Zurhelle*[14]), der Metastasen an den Nieren, Nebennieren und am Herzen bei der Sektion zu Tage treten ließ, gehört offenbar in die Gruppe II. (Nach *von Zumbusch*): Makroskopisch Geschwülste, die deutlich mit der oben gegebenen Charakterisierung übereinstimmen, histologisch ein Tumor, der aus kleinen und großen Lymphocyten, sowie Histiocyten ähnlichen Elementen zusammengesetzt ist. — Der Befund stammt von *Aschoff*, dem infolge gewisser Schwierigkeiten bei der Deutung die Präparate vorgelegt waren; *Ribbert* schloß sich dieser Anschauung später an. Die Möglichkeit des Vorliegens von Granulationsgewebe wurde ausdrücklich abgelehnt. —

Bei einer derartigen Sachlage, Fehlen eines ersichtlichen Zusammenhangs mit den Hauttumoren, ist die Frage wohl berechtigt, ob derartige Prozesse überhaupt noch in den Bereich der Mycosis fungoides gehören, ob nicht vielleicht ein *Nebeneinander* an sich nicht identischer Bildungen vorliegt.

Ein in unserem Krankenhaus vor kurzem beobachteter, in dieses Gebiet gehörender Fall gibt uns Veranlassung, kurz über denselben zu berichten:

D., Marie, 62 Jahr, Ehefrau, Buchholz. 1. Aufnahme: 16. IX. 1921. Pat. war nach ihren Angaben noch nie krank. Seit längerer Zeit bemerkt sie eine kleine rote Stelle am Mund und an der Haut der Brust, ohne dem jedoch irgendwelche Bedeutung geschenkt zu haben. Seit Mitte des Jahres bemerkt sie, daß die Flecke wesentlich größer wurden, und suchte im Juli dieses Jahres zuerst einen Arzt auf, der eine Salbe verschrieb: Da eine Besserung auf diese Medikation nicht einsetzte, Überweisung zum Facharzt, der die Kranke in die Poliklinik des Krankenhauses II schickte. Von hier aus wurde die Aufnahme ins Krankenhaus II selbst veranlaßt. Wesentliche Beschwerden hatte Pat. bis jetzt von den seitdem erheblich vergrößertenKnoten nicht bemerkt. Auch Gewichtsverlust und Kräfteverfall waren nicht vorhanden. Der Vater starb 77jährig an Rippenfellentzündung, die Mutter 63jährig an einer Knochenerkrankung (Knochenerweichung). 4 Kinder der Pat. sind gesund.



Abb. 1.

Status praesens: Mittelgroß, ausreichender Ernährungszustand. Innere Organe o. B. Urin normal. Über der linken Oberlippe (Abb. 1) ein länglich-ovaler, pflaumengroßer, intracutaner Tumor, von mäßig harter Konsistenz, etwa $^1/_2$ bis $^3/_4$ cm das übrige Hautniveau überragend; die Geschwulst scharf gegen die übrige gesunde Haut abgegrenzt, zeigt steil abfallende Ränder. Der Tumor mit einer trockenen Kruste bedeckt, unter dieser etwas eitriges Sekret. Ein zweiter, intracutaner, scharf abgesetzter Tumor über dem Brustbein (Abb. 2), kleinapfelgroß, im übrigen dem erstbeschriebenen sehr ähnlich: Steil abfallende Ränder, mittelweiche Konsistenz. Die Farbe beider Tumoren rötlich, etwas ins bräunliche überspielend. In der Umgebung des letztgenannten Tumors — in der oberen Bauchgegend und unter beiden Brüsten, siehe auch Abbildungen — deutliches Hervortreten der Follikel, die als solche vergrößert und gerötet sind, an manchen Partien auch Neigung zum Konfluieren erkennen lassen. In beiden Achselhöhlen einige kleine Schweißdrüsenabscesse; am übrigen Körper vereinzelt vereiterte Follikel. *Keinerlei Drüsenschwellungen.* Hämoglobin 83%, rote Blutkörperchen 4 000 000, weiße 16 300. *Wassermann* einwandfrei *negativ*.

28. IX. und 7. X. Die Tumoren werden geröntgt: 5 x, 1 mm Alum. Filter. 20. X. Die Rückbildung der Tumoren ist ganz außerordentlich, ebenso die der Follikelhypertrophien. Gleichzeitig Elarsontabletten. Äußerlich wechselnde Verbände mit 3 proz. Borsalbe und Zinkwismutsalbe. 29. X. Da die Geschwülste

sich vollkommen zurückgebildet haben, auf Wunsch, Entlassung. Soll sich von Zeit zu Zeit wieder vorstellen, da Rückfall möglich.

Wiederaufnahme: **30. XI. 1922. Seit ungefähr 3 Monaten erneut stark juckende, klein hirsekorngroße, rote Flecke, die allmählich größer wurden, und zu größeren Herden zusammenflossen, zuerst auf der Brust, auf dem Rücken und zwischen den Beinen. Seit etwa 6—8 Wochen Ausschlag auch auf dem Kopf; das Gesamtbefinden der Pat. wurde allmählich sehr schlecht, so daß sie sich endlich entschloß, sich wieder ins Krankenhaus II aufnehmen zu lassen. Keine ärztliche Behandlung in der Zwischenzeit.**

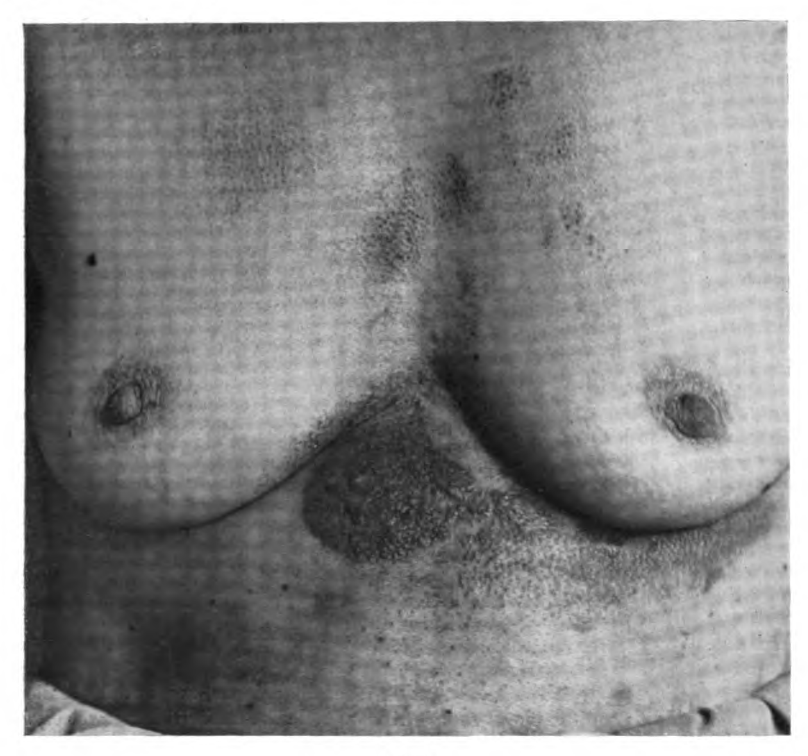


Abb. 2.

Status praesens: Ernährungszustand mittel, Kräftezustand reduziert. Innere Organe o. B. *Drüsenschwellungen bestehen nicht.* Urin normal. Auf der Brust, am Hals, besonders an dessen seitlichen Partien, in den Achselbeugen, an der Haut beider Hüften, beider Leistenbeugen, in der Mittellinie des Rückens, ferner auch am Geschlechtsteil und dessen Umgebung, teils follikuläre, teils papelähnliche Erhebungen, deren Größe sehr wechselnd ist: bis handtellergroß und größer. Frei die Haut des Bauches, die seitlichen Partien des Rückens, die Gesäßhälften, und in der Hauptsache die Extremitäten. An manchen Partien, so besonders zwischen den Schulterblättern und am Genitale, sowie in den Achselhöhlen, sind die Follikel als solche nicht mehr zu erkennen, sondern es ist hier wiederum ein Zusammenfließen der Primärefflorescenzen eingetreten, die vielfach stark entzündliche Er-

scheinungen erkennen lassen, teilweise nässen, teilweise gelblich-bräunlichen Borkenbelag tragen. Außer diesen erwähnten Krankheitsbildern zahlreiche blutige Kratzeffekte. Auf dem behaarten Kopf gelblich-weiße Borkenauflagerungen, in fast diffuser Anordnung, an manchen Stellen auch starkes Nässen mit starkem Fötor. Zwei querfingerbreit über dem linken Auge ein halb walnußgroßer Tumor, fluktuierend, gerötet, schlaff, aus dem sich bei der Palpation gelblicher Eiter entleert (Absceß). Keine weiteren Tumoren. Die Stellen, auf denen beim vorigen Krankenhausaufenthalt die Tumoren sich entwickelt hatten, zeigen jetzt keine Veränderung. 65% Hämoglobin, 3 800 000 rote Blutkörperchen, 8000 weiße (72% Neutrophile, 16% Lymphocyten, 10% Eosinophile, 2% Übergangszellen).

Krankheitsverlauf: 30. XI. Bad. Resorcin-Umschläge 1/2000. Kopf und Brust: 5 proz. Salicylöl. 4. XII. Zustand verschlechtert, die einzelnen Herde fließen immermehr ineinander, an den meisten Partien schon das Bild einer diffusen Dermatitis. 5. XII. An Brust und Bauch werden einige Stellen geröntgt (5 x, 1 mm Altm.). 8. XII. Zustand verschlechtert sich weiter, Fieber, Versuch mit Blaulicht schlägt fehl. Herzkraft schlechter. 12. XII. Die Haut fast des ganzen Körpers im Zustand einer Erythrodermie. Temperatur 38—39°. Im Urin Eiweiß, keine renalen Elemente. Nur konservative Therapie. Digalen (mit dreimal täglich 7 Tropfen). 15. XII. Zustand unverändert schwer. Die Herzkraft läßt langsam weiter nach. Der Zustand an der Haut immer schlimmer: Viele Partien der diffus erkrankten Haut (Erythrodermie) beginnen zu nässen. 17. XII. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Gut genährte, weibliche Leiche. Kopfhaut zum größten Teil maceriert, zum Teil ohne Haare. Haut der großen Schamlippen und der Leistenbeugen fast bis zur Spina anterior superior derb infiltriert, blaurot verfärbt, mit oberflächlicher Eintrocknung. Unter der Bauchhaut verschiedene kleine, derbe Knötchen zu fühlen, Drüsen nicht geschwollen. *Gehirn* nur stark ödematös. In der linken Pleurahöhle zirka 500 ccm seröse Flüssigkeit. Im *Herzbeutel* ca. 50 ccm seröse Flüssigkeit. Peri- und Epicard spiegelnd glatt. Rechtes Herz o. B., ebenso linkes Herz bis auf einige gefensterte Aortenklappen. Kranzarterien mäßig arteriosklerotisch. Leichte Atheromatose der Aorta. Herzmuskulatur o. B. *Pleura parietalis* der vorderen Seite des linken Unterlappens zeigt 2 stecknadelkopfgroße, graue, erhabene Knötchen. Lungen auf dem Durchschnitt ohne wesentliche Veränderungen. Rechte Lunge wie die linke, jedoch etwas gebläht. Am Rande des rechten Lungenhilus befinden sich auf der Pleuraoberfläche gleichfalls einige Knötchen von der gleichen Beschaffenheit wie die oben bezeichneten. In der rechten Lungenspitze eine alte, anthrakotische Narbe. Im *Mediastinum* eine sehr harte, mit der Umgebung fest verwachsene, rötlich weiße, gut *apfelgroße Geschwulst*, die rechts neben der Aorta descendens sitzt und nach vorn sich ins Mediastinum erstreckt. Bronchialdrüsen o. B. *Hals- und Rachenorgane* o. B. Thyroidea o. B. (pflaumengroß). *Bauchsitus* o. B. *Milz* klein, ziemlich weich, Oberfläche glatt. Auf Durchschnitt Pulpazeichnung verschwommen, Trabekelzeichnung deutlich; zwei erbsengroße Nebenmilzen. *Nebennieren* o. B. *Linke Niere*: Kapsel leicht abziehbar. Auf der sonst glatten Oberfläche ein stecknadelkopfgroßes, gelbes, hartes Knötchen. Durchschnitt o. B. *Rechte Niere*: Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitt findet man einen kirschgroßen, ziemlich weichen, scharf abgegrenzten Tumor, sonst o. B. *Leber*: Oberfläche glatt, von braunrotem Aussehen und ziemlich fester Konsistenz. Linker Lappen zeigt eine kleine Schnürfurche. Auf Durchschnitt von bräunlich-rotem Aussehen. Zeichnung der Acini deutlich. *Gallenblase* o. B. Gallenwege durchgängig. *Magen- und Darmtraktus* o. B. *Beckenorgane*: Blasenschleimhaut etwas rötlich verfärbt, sonst o. B. Im Uterus eine pflaumengroße, scharf abgegrenzte, weiße, derbe Geschwulst, die gut abzu-

schälen ist (Myom). Beide *Ovarien* ziemlich hart, atrophisch. *Knochenmark* des rechten Femur gelb.

Mikroskopischer Befund: Was den Befund an der *Haut* anbelangt, so bot sich an einem Präparat, das etwa 8 Tage ante Exitum excidiert war, eine *diffuse*, ziemlich *großzellige Wucherung* der obersten Teile der *Cutis*, insbesondere des *Papillarkörpers*; die Infiltration reicht an manchen Präparaten ziemlich weit in die Cutis hinein. Die Zellen, die das Infiltrat zusammensetzen, sind keine Plasmazellen, auch Mastzellen ließen sich nicht nachweisen. Ebenso sind wenig Lymphocyten vorhanden; dagegen finden sich in der Hauptsache mehr *histiocytäre Elemente* und *Leukocyten*. Riesenzellen sind nicht vorhanden. Festzustellen ist eine reichliche Anzahl von *Kernteilungsfiguren*; dagegen fehlt eigentlicher Kernzerfall.

Der Tumor in der *rechten Niere* erweist sich als gut abgekapseltes *Fibrolipom*, der Tumor im *Uterus* als *Myom*, dagegen bietet der Befund an dem Tumor des *Mediastinum* ein außerordentlich interessantes Bild: Derselbe bestand aus rundlichen, von Fett- und Bindegewebe umsäumten Herden eines *rundzelligen Gewebes*, in welches *epitheliale Haufen* aus großen, manchmal konzentrisch geschichteten Zellen eingelagert sind. Diese epithelialen Gebilde können wohl nicht anders, denn als *Hassal*sche *Körperchen* in verschiedenen Stadien der Rückbildung gedeutet werden. Neben den *Hassal*schen Körperchen finden sich stellenweise noch andere, an *drüsige Gebilde* erinnernde *epitheliale Formationen* in dem rundzelligen Gewebe. Der Gewebstypus ist überall der gleiche, ebenso auch die Einbettung der Herde in Binde- bzw. Fettgewebe. Nach dem ganzen Bilde muß es sich um ein *Derivat* des *Thymus* handeln. Da die Knoten außerhalb des Bereiches des normalen Tymus liegen und nach Größe und Form weit über die Ausmessungen desselben hinausgehen, handelt es sich offenbar um einen Tymustumor, der möglicherweise durch die Bestrahlung beeinflußt ist. (Die ausführliche Schilderung des Tymusbefundes wurde einem Schreiben von Herrn Prof. *Ströbe* entnommen, Prosektor vom Krakenhaus I, der den Tymus auf unsern Wunsch untersuchte. In Anbetracht der Wichtigkeit dieses Befundes übersandte ich die Präparate auch Herrn Geheimrat *Aschoff*-Freiburg i. Br., und erhielt von diesem die Nachricht, daß er sich bezüglich des Tymustumor vollkommen der Ansicht des Kollegen *Ströbe* anschließen müßte. Auch die Hautpräparate wurden von Geheimrat *Aschoff* durchgesehen. Beiden Herren spreche ich auch bei dieser Gelegenheit nochmals meinen verbindlichsten Dank für ihre wertvollen Bemühungen aus.

Epikrise. Bei epikritischer Betrachtung des vorliegenden Krankheitsbildes erhebt sich zunächst die Frage, ob überhaupt eine *Mycosis fungoides* vorliegt. Rein *klinisch* würde sowohl das Auftreten der Tumoren, wie auch der ekzematösen resp. erythrodermischen Erscheinungen damit in Einklang zu bringen sein, wenn auch im allgemeinen das zeitliche Auftreten umgekehrt zu sein pflegt; die ekzematösen Hautsymptome gehen in der Regel dem Tumorstadium voran, doch sind Ausnahmen davon, d. i. eine Umkehr dieses Verhaltens, in der Literatur bekannt und würden an sich nicht gegen die obige Diagnose verstoßen.

Auch der *Blutbefund* wäre mit dem Bilde der *Mycosis fungoides* an sich vereinbar: Eosinophilie, selbst hochgradige, ist wiederholt beschrieben, [*Zurhelle*[14])], die Zahl der Leukocyten (72%) im Zustande der Erythrodermie ist wohl etwas hoch, auch Erythrocyten und Hämoglobingehalt stimmen mit früheren Beobachtungen überein, wenn naturgemäß auch die verschiedenen Stadien verschiedene Werte liefern.

Was den *histologischen Befund* an der Haut anlangt, so würden die großzelligen histiocytären Elemente, die zahlreichen Kernteilungsfiguren, Leukocyten, beim Zurücktreten von Plasmazellen und Lymphocyten im Zustande der *Erythrodermie* bei *Mycosis fungoides* möglich sein, leider ist das Tumorpräparat — 1 Jahr vorher — für eine genauere Diagnose nicht zu verwerten gewesen, da das Excisionsstück sehr klein ausgefallen war, und infolgedessen außer der Hämalaun- und Eosinfärbung Spezialfärbungen wie im 2. Präparat (Plasmazellen, Mastzellen, Elastica, Van Gison) nicht ausgeführt wurden. Immerhin ist ja aber bekannt, daß bei der *Mycosis fungoides* der Befund der ekzematösen resp. erythrodermischen und der Tumorpartien recht ähnlich sein kann.

Differentialdiagnostisch kommen bei unserem Fall die Gruppen der *Bluterkrankungen* — Leukämie, Pseudoleukämie, Lymphogranulomatosis — offenbar schon aus dem Grunde nicht in Frage, weil keinerlei Drüsenschwellung vorhanden war, auch an den inneren Organen jede Veränderung fehlte, die in diesem Sinne zu deuten gewesen wäre; auch der Blutbefund sprach zum mindesten gegen das Vorliegen einer rein leukämischen Affektion. Für Tumoren der Sarkomgruppe, z. B. Sarkomatosis Cutis oder Lympho-Sarkomatosis war an den Hautbildern nicht der mindeste Anhaltepunkt zu finden.

Besteht nun irgend eine Wahrscheinlichkeit für den *Zusammenhang* zwischen den *Erscheinungen* an der *Haut* und dem bei der Sektion nachgewiesenen *Thymustumor*? Nach der Ansicht der beiden erwähnten Kollegen (Geheimrat *Aschoff*, Professor *Ströbe*) handelt es sich dabei um einen *epithelialen Tumor*, der teilweise durch Sequesterbildung zur Entstehung *drüsisch-cystischer Wucherungen* und weiter zur Neubildung *Hassal*scher Körperchen führte.

Nach der Mitteilung von Geheimrat *Aschoff* sind das Bilder, wie sie bei Reizungszuständen des Thymus zur Beobachtung gelangen, z. B. nach traumatischen, röntgenologischen, infektiösen Schädigungen dieses Organs. Es bestände danach durchaus die Möglichkeit, daß diese Veränderungen des Thymus hervorgerufen wurden durch die 3 malige Röntgenbestrahlung, die bei Beginn der Erkrankung auf den Hauttumor der Brust (s. Abb.) appliziert wurde, zumal die verabfolgten Dosen schon für die Haut relativ klein — 5 x, 1 mm Aluminium gefiltert —, und im obigen Sinne daher wohl als Reizdosen für das in der Tiefe liegende Organ aufzufassen waren. Denkbar wäre auch, daß der eigenartige *Verlauf* der *Mycosis fungoides* vielleicht durch diese *Thymusaffektion* mit hervorgerufen war. Wir wissen zwar über derartige Beziehungen nichts; aber warum sollte ein Organ mit innerer Sekretion, der doch heutzutage in der wissenschaftlichen Welt allgemein die größte Bedeutung beigelegt wird, nicht auch einmal derartige Reiz-

wirkungen an einem anderen Organsystem auslösen, zumal doch auch die Stellung der Haut, wie man sie neuerdings für den Stoffwechsel des Gesamtorganismus auffaßt (*E. Hoffmann-Esophylaxie*) in dem Rahmen dieser Erwägungen hineinpassen würde.

Abzulehnen wäre dagegen wohl eine noch weitergehende Bedeutung des Thymustumor in dem Sinne, daß derselbe schon längere Zeit — schon vor den Röntgenbestrahlungen — bestanden und die Entstehung der *Hautaffektion* direkt *ursächlich* bedingt habe. Dafür fehlen uns irgendwelche greifbaren Unterlagen!

Zu der bisherigen Einteilung der *Mycosis-fungoides-Metastasen* wäre zu sagen, daß etwas Derartiges bei unserem Falle selbstverständlich nicht in Frage kommt. Wir haben es hier weder mit inneren Metastasen zu tun, die dem histologischen Hautbilde der *Mycosis fungoides* im wesentlichen *gleichen*, noch mit Metastasen, die der *lymphatischen Reihe* angehören, resp. *sarkomartig* gestaltet sind. [Vgl. *von Zumbusch*[13]), *Zurhelle*[14])]; sondern es sind die Veränderungen am Hautorgan und am Thymus offenbar verschiedenen Charakters, durchaus unabhängig voneinander. Wenn man daher im vorliegenden Falle von inneren Organveränderungen bei Mycosis fungoides sprechen will, so darf man es nicht in dem Sinne etwa der Einteilung von *von Zumbusch*, sondern muß sich dessen bewußt sein, daß hier doch andere biologische Verhältnisse vorliegen. In diesem Sinne meine obigen Ausführungen über die evtl. mögliche Rolle der epithelialen Thymusgeschwulst bei dem Ablauf unseres Krankheitsprozesses.

Eine biologische Beziehung der Thymusgeschwulst zu den anderen im Organismus bei der Sektion nachgewiesenen, kleineren Geschwülsten — Niere, Uterus — etwa nach der Richtung einer allgemeinen, auch für den Thymus geltenden Tumorneigung ist bei der Sonderart des Thymusprozesses, wie er oben geschildert, wohl nicht anzunehmen, würde übrigens auch für die hier diskutierte Frage keine wesentliche Bedeutung besitzen.

Trotz gewisser Schwierigkeiten in der Deutung des Falles, auf die eben hingewiesen wurde, scheint uns doch dessen Mitteilung berechtigt. In einer Phase der Entwicklung, die überleitet von der rein anatomisch-histologischen Auffassung der Dermatosen zu dem Bestreben, die letzteren in Beziehung zum Stoffwechsel des Gesamtorganismus zu bringen, sei es auf dem Wege chemisch-physiologischer Analysen, sei es durch Nachweis der Erkrankung wichtiger, für den Stoffwechsel bedeutungsvoller, innerer Organe, erscheint die Diskussion der Möglichkeit solcher Zusammenhänge am Platz, selbst wenn die Prüfung der Sachlage oder spätere weitere Erfahrungen (Literatur) eine ablehnende Stellungnahme zeitigen sollten.

Literatur.

[1]) *Neisser*, Granuloma fungoides. *Ziemsens* Handbuch der Hautkrankheiten. 1883. — [2]) *Doutrelepont*, Über Mycosis fungoides. Klin. Jahrb. **2**. 1890. — [3]) *Ledermann*, Zwei Fälle von Mycosis fungoides. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1889. — [4]) *Demange*, Du mycose fongoide ou Lymphadenie cut. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1873/74. — [5]) *Gaillard*, Contribution à l'étude de la Lymphadenie. cut. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1882. — [6]) *Gillot*, Etude sur une affektion de la peau décrite sous le nom de mycosis fungoides. — [7]) *Kaposi*, a) Über Mycosis fungoides und andere ähnliche Erkrankungsformen. Wien. med. Wochenschr. 1887; b) Sarkoide Geschwülste. Lehrbuch 1899. — [8]) u. [9]) *Vidal* et *Brocq*, Etude sur la mycose fongoide. France medical. 1885. — [10]) *Paltauf*, a) Mycosis fungoides. Lubarsch-Ostertag-Ergebn. **2**. 1897; b) *Mracek*, Handbuch der Hautkrankheiten; c) *Paltauf* und *Scherber*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **222**, Heft 1—2. 1916. — [11]) *Hochsinger* und *Schiffer*, Zur Lehre vom Granuloma fungoides. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1886. — [12]) *Hammer*, Über Mycosis fungoides. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1886, S. 101. — [13]) *von Zumbusch*, a) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1905; b) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1916. — [14]) *Zurhelle*, Mycosis fungoides mit Tumorbildung innerer Organe. Dermatol. Zeitschr. **27**, Heft 6. 1919.

(Aus dem Bakteriologischen Institut der Moskauer Medizin. Hochschule [Direktor: Prof. *Kritschewsky*].)

Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan.

Von

Prof. Dr. med. u. phil. **I. L. Kritschewsky**[1]).

(Eingegangen am 4. Januar 1923.)

Die vorliegenden Untersuchungen haben die Aufgabe, die Ursachen sowohl der Todesfälle, als auch jener mehr oder weniger schweren Erscheinungen aufzuklären, welche gelegentlich Salvarsaneingießungen folgen können. Bis jetzt existierte keine genaue Statistik der Salvarsantodesfälle. Daß aber die einzelnen Zusammenstellungen nicht besonders günstig für das Salvarsan lauten, sieht man aus den offiziellen Berichten[2]) der letzten Zeit, in welchen über 75 000 Kranke, die in den Krankenanstalten des Deutschen Reichs von 1909 bis 1914 behandelt wurden, berichtet wird. Die Zahl der Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan oder Neosalvarsan erreicht 16 auf 100 000; diese Zahl wird noch viel größer, wenn man all die Todesfälle hinzurechnet, welche nicht mit Sicherheit dem Salvarsan allein zugeschrieben werden konnten — sie beträgt dann 514 auf 100 000 oder etwas mehr als 5 Todesfälle auf 1000 Menschen. Auch wenn man annimmt, daß einige Todesfälle wegen Nichtbeachtens der Gegenanzeigen für Salvarsan eintraten, und man daher nur die Hälfte der Todesfälle dem Salvarsan zur Last legt, so bleibt die Zahl doch noch sehr hoch. Da wir im Salvarsan ein Präparat von hoher therapeutischer Wirksamkeit besitzen, wollte ich zugleich mit dem Versuch, die Pathogenese des Salvarsantodes zu erklären, einen Weg suchen, um die Toxizität des Präparates zu vermindern, und so nicht nur die Zahl der Todesfälle, sondern auch die der Nebenerscheinungen herabzusetzen.

Mit der Frage der Pathogenese des Salvarsantodes hat sich eine ganze Reihe von Autoren beschäftigt, aber dieses Problem ist bis jetzt nicht nur ungelöst, sondern es ist überhaupt noch nicht in vollem Um-

---

[1]) Vortrag in der Bakteriologischen Naturforscher-Gesellschaft, 23. IX. 1917, Moskau.

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 11.

fange aufgerollt worden. Meist werden nur einzelne Symptome herausgegriffen und zu erklären versucht: die Nebenerscheinungen durch „Wasserfehler" (*Wechselmann*); die schwereren Störungen, die zuweilen nach wiederholten Einspritzungen auftreten (anaphylaktoide Erscheinungen), endlich wurden in einer weiteren Gruppe diejenigen Fälle abgesondert, bei denen epileptiforme Krämpfe und „Koma" das Bild beherrschen. Ich glaube, daß alle diese Symptome im Grunde eine und dieselbe Pathogenese haben, und die folgenden Untersuchungen sollen als Beweis für diese Behauptung dienen.

Es ist nicht meine Absicht, die ganze Literatur über dieses Gebiet anzuführen, doch möchte ich die bisher bekannt gewordenen Erklärungsversuche für die Ursachen der Todesfälle und Erkrankungen nach Salvarsan kritisch würdigen.

Nach Salvarsaneingießungen werden zuweilen unangenehme, schnell vergehende Symptome beobachtet, die sich in fieberhafter Temperatursteigerung, Kopfweh, Brechreiz und Durchfall äußern; die aufgezählten Symptome findet man bald einzeln, bald in Kombination. *Wechselmann* behauptet, daß die Urachen dieser Nebenerscheinungen nicht im Salvarsan selbst zu suchen sind, sondern in den Bakterienleichen (Endotoxinen), die sich in jedem destillierten Wasser, welches eine Zeitlang gestanden hat („Wasserfehler"), finden. *Jakimow* und *Koll-Jakimow*[1]) haben gezeigt, daß bakterielle Endotoxine (B. coli.) die Toxizität des Salvarsans für gesunde Mäuse erhöhen, und noch mehr für trypanosomenkranke Mäuse. Von diesem Gesichtspunkte aus erklärt *Wachenfeld*[2]) auch die große Häufigkeit der toxischen Erscheinungen bei Kranken des zweiten Syphilisstadiums. Während dieser Periode ist der Organismus sehr reich an Spirochäten, die eine große Menge Endotoxin enthalten, das nach ihrer Abtötung durch Salvarsan frei wird. Ebenso erklärt auch *Tomasczewski*[3]) die Ursache der Nebenerscheinungen bei Lues II.

Zur Erklärung der mit bedrohlichen Erscheinungen einsetzenden aber rasch vorübergehenden Störungen wurde eine Theorie aufgestellt, die man am besten als „anaphylaktische" bezeichnet (*Iwaschinzew*)[4]). Hierher gehören diejenigen Fälle, bei denen die krankhaften Symptome beim oder sofort nach dem Eingießen sich zeigen, und, was nach der Meinung des Autoren am wichtigsten ist, die niemals beim ersten Einspritzen des Präparates hervortreten, sondern immer erst bei einer wiederholten, am häufigsten während der vierten Infusion. Die krankhaften Erscheinungen entwickeln sich etwa folgendermaßen: nach oder sogar während des Eingießens tritt eine starke Hyperämie des Kopfes (Erröten des Gesichtes, Schwellen der Conjunctivae) mit gleichzeitiger Behinderung der Atmungsbewegungen (Dyspnöe von exspiratorischem Typus) auf und im Zusammenhang damit Hitzegefühl im Kopfe, Unruhe und ein ängstlicher Gesichtsausdruck (nach Angaben der Kranken infolge Luftmangels). Der Kranke atmet mit Anspannung aller Atemmuskeln, zuweilen hören die Atembewegungen auf und der Brustkasten bleibt in Exspirationsstellung, ein manchmal keuchhustenartiger Hustenanfall mit geringem Auswurf setzt ein, wobei die aktive Hyperämie des Gesichtes in Cyanose übergeht; die Augenlider, Lippen, Ohren und manchmal auch die Zunge schwellen an und werden ödematös; während des Anfalls sind die

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 49.
[2]) Dermatol. Wochenschr. 54. 1912.
[3]) Dermatol. Zeitschr. 20. 1913.
[4]) Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 15.

Pupillen erweitert und reagieren nicht auf Licht; in den meisten Fällen bleibt der Puls normal, nur ausnahmsweise wird er nicht mehr fühlbar, und es tritt Kollaps ein; je nach der Schwere des Anfalls bleibt das Bewußtsein entweder ganz ungestört (in der größten Zahl der Fälle) oder der Kranke verliert das Bewußtsein (selten). Dieser Zutsand dauert $^1/_2$—5 Minuten, worauf der Kranke sich schnell erholt und die Eingießung, falls sie unterbrochen werden mußte, beendet werden kann. Die völlige Wiederherstellung erfolgt in schweren Fällen nach einigen Stunden, oder erst am nächsten Tage. Manchmal bleiben nach dem Abklingen aller Erscheinungen Kopfweh und Kreuzschmerzen zurück. In einigen Fällen wird fieberhafte Temperaturerhöhung, Erbrechen und Durchfall beobachtet. Da die beschriebene Erkrankung viel Gemeinsames mit dem Symptomenkomplex des anaphylaktischen Schocks hat und stets erst nach vorhergegangener Behandlung mit Salvarsan auftritt, ebenso wie Anaphylaxie nach vorhergehender Sensibilisation durch ein Eiweißantigen, so neigen *Iwaschinzew* und andere Autoren wie z. B. *Brückler*[1]), *Wechselmann*[2]), *Tomasczewski*[3]) dazu, in der beschriebenen Erkrankung eine Analogie mit der Anaphylaxie und im ganzen Symptomenkomplex eine „anaphylaktoide Erscheinung" zu sehen.

Diese zwei Symptomgruppen von Nebenerscheinungen, werden gewöhnlich von jenem gefährlichen Symptomkomplex abgegrenzt, bei dem epileptiforme Krämpfe das Bild beherrschen und der in den meisten Fällen mit dem Tode endet. Hier besteht zwischen dem Einspritzen des Salvarsans und der Erkrankung eine „Inkubationsperiode", die normalerweise einige Tage beträgt, aber auch bis zu einigen Stunden verkürzt [die Fälle von *Fränkel* und *Grouven*[4]), *Willige*[5]), *Queyrat*[6])] oder auf mehrere Wochen verlängert sein kann (z. B. der Fall *Hirsch*, wo die Erkrankung nach 3 Monaten 19 Tagen begann, die 4 Fälle von *Mucha*[7]), wo zweimal die Inkubationsperiode 6 Wochen, einmal 2 Monate und einmal 9 Wochen betrug). Die Erkrankung beginnt öfters ganz unerwartet, bei völliger Gesundheit, mit einem Anfall, der bis ins kleinste Detail einem epileptischen gleicht. Der Anfang der Erkrankung wird nicht selten durch einen plötzlichen, entsetzlichen Schrei verkündigt, darauf werden Körper und die Extremitäten von tonischen und klonischen Krämpfen ergriffen, die Pupillen erweitern sich und werden regungslos, aus dem Munde fließt Schaum, die Zunge ist oft zwischen den Zähnen eingeklemmt, die Atmung ist angehalten. Einige Autoren vermerken eine Rigidität des Nackens und Opisthotonus. Dem beschriebenen epileptiformen Anfalle gehen manchmal als Vorläufer fieberhafte Temperatursteigerungen, Kopfschmerzen, Unruhe, manchmal auch Übelkeit, Erbrechen und Durchfall voraus. Die epileptiformen Anfälle wiederholen sich mit verschiedener Intensität und Dauer, in wechselnden Abständen, dabei kehrt noch anfangs, während der Intervalle das Bewußtsein zurück, bei Wiederholung der Krämpfe bleibt aber das Bewußtsein getrübt und der Kranke liegt in einem tief komatösen Zustande, welcher mit dem Tode endet. Eine Genesung bei dieser Form der Erkrankung ist selten, dabei ist die Prognose um so günstiger, je länger die „Inkubationsperiode" war, so gingen z. B. die erwähnten Fälle von *Mucha* in Heilung aus. Der Exitus kann nach einigen Stunden eintreten, in der Regel aber vergeht bis zum Tode eine Zeit von 24 Stunden oder einigen

---

1) Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 34.
2) Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 25.
3) Dermatol. Zeitschr. 20. 1913.
4) Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34.
5) Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 46.
6) Bull. de la soc. franç. de dermatol. et de syphilogr. 1912, Nr. 1.
7) Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 27 u. 28.

Tagen. Nicht selten tritt eine vorübergehende Besserung ein, das Bewußtsein kehrt zurück, die Krämpfe hören auf, aber die erweckte Hoffnung auf Genesung ist meistens trügerisch, nach einigen Stunden oder am nächsten Tage fangen die Krämpfe von neuem an und der Kranke fällt in den komatösen Zustand zurück. Im Urin können Eiweiß und Zylinder vorhanden sein. Manchmal tritt ein Exanthem auf. Die anatomischen Veränderungen in den parenchymatösen Organen finden ihren Ausdruck in einer starken Hyperämie, und man findet öfter kleine Blutergüsse und Degenerationserscheinungen, die aber meist unbedeutend sind. In den Nieren tritt stets Degeneration und Nekrose des Epithels der gewundenen Kanälchen ein, von wechselnder Intensität. Im Rückenmark fehlen meist pathologische Veränderungen, im Gehirne sieht man die Erscheinungen einer akuten hämorrhagischen Encephalitis: eine starke Blutfüllung der Capillaren und hämorrhagische Infiltration der Blutgefäßwände, der benachbarten lymphatischen Räume und angrenzenden Gehirngewebe, manchmal kann man auch hyaline Thromben und Degenerationsveränderungen in den Nervenzellen finden, in den Schichten, welche an die Stelle des Blutergusses stoßen. Schon *Ehrlich*[1]) mußte irgendeine Erklärung für die Todesursachen nach Salvarsan geben bei jenen Leuten, welche ganz gesunde Organe besaßen und wo man daher dem behandelnden Arzte nicht den Vorwurf machen konnte, er hätte nicht alle Gegenanzeichen beim Gebrauch des Salvarsans beobachtet. *Ehrlich* meinte, daß es sich in diesen Fällen um eine besondere individuelle Empfindlichkeit gegenüber dem Präparat handele. Wir stoßen hier mit anderen Worten auf den Begriff der Idiosynkrasie, der eigentlich nichts erklärt. Unabhängig von *Ehrlich* wurde dieselbe Erklärung von *Fraenkel* und *Grouven*[2]) versucht; *Tomaszewski*[3]) glaubt, daß in diesen Fällen eine Idiosynkrasie gegen Arsenik als solches bestehe. *Obermüller*[4]) und einige andere Autoren gehen noch weiter, indem sie sagen, daß sowohl die Symptome als auch die pathologischen Veränderungen bei der Arsenikvergiftung und beim Salvarsantode dieselben sind. Auf einem anderen Standpunkt steht *Mann*[5]), der meint, daß die bedrohlichen Erscheinungen nach Salvarsan sich durch eine Neigung des Individuums zu epileptiformen Anfällen erklären lassen. *Lube*[6]) stellt eine andere Theorie auf, die man am besten die Theorie des „Entladens“ nennen könnte; nach seiner Meinung bildet das eingeführte Salvarsan eine Art Depot in der Leber, aus dem das Arsen oder irgendeine Arsenikverbindung in kleinen Mengen ins Blut und in das Gehirn übergeht; auf kleine Dosen reagiert das Gehirn augenscheinlich nicht, aber wenn die Summe des in das Gehirn eingetretenen Arsens eine gewisse Größe erreicht, dann tritt die Entladung in Form der Erkrankung ein; je geringer die entgiftende Funktion der Leber und je widerstandsloser und reizbarer das Gehirn ist, desto mehr Voraussetzungen bestehen für eine Erkrankung. Dieser Theorie steht *Fischers*[7]) Ansicht am nächsten, der die Ursache der Erkrankung und des letalen Endes in der ungenügenden Fähigkeit der Leber, die Gifte zu neutralisieren, sieht. *Gennerich* und *Willige*[8]) behaupten, daß die schweren Erscheinungen nach Salvarsan durch zu hohe Konzentration erklärt werden müssen,

[1]) *Ehrlich* und *Hata*, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. 1910.

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34.

[3]) Dermatol. Zeitschr. 20. 1913.

[4]) Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 44.

[5]) Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 7.

[6]) Dermatol. Zeitschr. 20. 1913.

[7]) Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 34.

[8]) Münch. med. Wochenschr. Nr. 46.

aber *Lube*[1]) hält diese Erklärung für ungenügend, da seiner Meinung nach es ganz gleich ist, ob man Salvarsan z. B. in einer Konzentration von 0,6 : 50 ccm oder 0,6 : 250 ccm einführt, da im Blutstrome in den beiden Fällen die Konzentration der Lösung nahezu die gleiche sein wird (in dem ersten Falle 0,6 : 5050, im zweiten 0,6 : 5250). Da die größte Zahl der Todesfälle bei Kranken beobachtet wurde, die vor dem Salvarsan mit Quecksilber behandelt wurden, so glaubt *Wechselmann*[2]), daß gesunde Nieren eine unbedingte Voraussetzung für eine Salvarsanbehandlung seien, da nur in diesem Falle das Salvarsan schnell aus dem Blute verschwindet; bei einer durch vorhergehende Quecksilberbehandlung hervorgerufenen Nierenschäd'gung wird das Salvarsan im Blut zurückgehalten und durch Oxydation in eine weit toxischere Substanz umgewandelt.

Wie aus dieser Übersicht hervorgeht, werden von den einzelnen Autoren verschiedene Ursachen als Grund für die mannigfaltigen Gruppen der Salvarsanstörungen angegeben, aber sogar ein und derselbe Autor, wie z. B. *Tomasczewsky* oder *Wechselmann*, nimmt eine verschiedene Pathogenese für die verschiedenen Erkrankungsformen an. Wie schon oben gesagt, kann ich auf Grund des gesamten klinischen und teilweise experimentellen Materials, auf dem die anderen Autoren ihre Beweise aufbauen, nicht mit einer solchen Auffassung der Frage übereinstimmen. Ich werde mich bemühen zu zeigen, daß dem *Symptomenkomplex der Salvarsanstörungen eine bestimmte und für alle Fälle gleiche Pathogenese zugrunde liegt.* Bereits früher hatte ich vorgeschlagen[3]), eine ganze Reihe krankhafter Prozesse mit bestimmtem Symptomenkomplex und anatomischem Bilde (aktive und passive Anaphylaxie, Schock nach dem Einspritzen von Normal- und Immunserum, von Organextrakten, von einigen Substanzen bekannter und unbekannter chemischer Natur) vom Standpunkte einer einheitlichen Pathogenese zu betrachten, *als Prozesse, die durch die Veränderung des Dispersionsgrades der Organkolloide bewirkt werden. Zu dieser Erscheinungsgruppe müssen auch alle Salvarsanstörungen gerechnet werden,* sowohl die leichten als auch die schweren, sowohl die vorübergehenden als auch die, welche zum Tode führen, da sie alle bedingt werden durch die Veränderung des Dispensionsgrades der Kolloide, welche durch das Salvarsan im Organismus hervorgerufen wird.

Wie von mir früher bewiesen wurde[4]), besitzt das Salvarsan die höchst ausgeprägte Eigenschaft, den Dispersionsgrad der Serumkolloide, wie den der zelligen Blutelemente „in vitro“ in derselben Weise zu ändern. Um dieses Phänomen zu beobachten, genügen minimale Mengen des Präparates (0,00005, 0,00002, manchmal sogar 0,00001 g). Wenn die Substanz schon „in vitro“ die Umänderung der Dispersion

[1]) Dermatol. Zeitschr. **20**. 1913.
[2]) Über die Pathogenese der Salvarsantodesfälle. 1913.
[3]) Journ. of infect. dis. **22**. 1918.
[4]) Biochem. Zeitschr. **126**. 1922 und Medizinskoje Obosrenje 1917. Nr. 11—12 (Russ.).

hervorruft, so ist derselbe Effekt wohl auch „in vivo" im Blutstrom zu erwarten, worauf ich in der obenerwähnten Arbeit hinwies und was ich durch das Experiment zu beweisen versucht habe. *Joseph*[1]) hat gezeigt, daß bei intravenösen Einspritzungen saurer Salvarsanlösungen (1: 200, 1: 500) bei Hunden und Kaninchen ein mit bloßem Auge oder der Lupe wahrnehmbares Präcipitat in dem Blute des rechten Herzens und der Lungen entstehe; in einigen Fällen auch im Blut des linken Herzens und bisweilen auch im arteriellen Blute des großen Kreislaufes (ausnahmsweise und nur beim Hunde). Außerdem riefen dieselben Konzentrationen des Präparates „in vitro" eine Präcipitation hervor, während die alkalischen Salvarsanlösungen (in einer Konzentration von 1: 100) sowohl im Probierglas wie auch in dem Tierorganismus diese Eigenschaft nicht besaßen. Daraus schließt dieser Autor, daß die sauren Salvarsanlösungen den Tod durch *Embolie* hervorrufen; dabei beruft er sich auf die Arbeit *Miessners*, welcher bei der Sektion in dem Lumen der Arterien gelbe homogene Salvarsanmassen gefunden hatte. Ich gebe ohne weiteres zu, daß bei der Einspritzung einer alkalischen Salvarsanlösung im Organismus der Tiere kein *sichtbares* Präcipitat[2]) entsteht, aber auf Grund der weiter unten erwähnten Experimente muß ich ganz bestimmt behaupten, daß trotzdem im Blute eine Änderung der normalen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Kolloide im Sinne einer Verminderung der Dispersion stattfindet.

Um den Dispersionsgrad „in vivo" zu konstatieren, benutzte ich die Methode der Komplementbestimmung sowohl vor, als auch nach dem Einspritzen von Salvarsan bei Meerschweinchen.

Vor dem Einführen der alkalischen Salvarsanlösung in die Vena jugularis, wurde Blut aus dem Herzen des Meerschweinchens entnommen und darauf das Präparat eingespritzt; nach dem Tode des Tieres wurde das Blut zum zweitenmal gesammelt. Die Prüfung der beiden Blutproben geschah gleichzeitig. Die ganze Quantität der Flüssigkeit in dem Probierglase während der *Titrierung* des Komplements betrug 1 ccm 5 proz. Hammelerythrocytensuspension und 1 ccm hämolytisches Hammelserum und steigende Quantitäten des zu untersuchenden Meerschweinchenserums und Kochsalzlösung bis 3 ccm; das Gemisch wurde bei einer Temperatur von 37—38° $^1/_2$ Stunde stehen gelassen.

Aus den Ergebnissen der Tab. I ist zu ersehen, daß in allen diesen Fällen die Menge des Komplements im Meerschweinchenserum nach Einführen des Salvarsans abnimmt, was, wie ich in einer meiner früheren Arbeiten[3]) zeigte, durch eine entstandene Verminderung des

---

[1]) Journ. of experim. med. **14.**

[2]) Der Autor vermischte in seinen Versuchen gleiche Mengen alkalischer Salvarsanlösung und Blut. Bei einer derartigen Versuchsanordnung erhält man allerdings kein sichtbares Präcipitat. Aber wenn man das Salvarsan mit Serum überschichtet, so entsteht an der Berührungsstelle ein sehr scharfer Ring.

[3]) l. c.

Dispersionsgrads der Serumkolloide zu erklären ist. In derselben Arbeit sind analoge Daten über die Abnahme der Menge des Komplements nach Einführung eines anderen Stoffes in den Blutstrom, welcher ebenso wie Salvarsan die Fähigkeit besitzt, den Grad der Kolloidaldispersion zu ändern, enthalten; dabei wurde in den erwähnten Experimenten eine Abnahme des Komplements sowohl bei der Anwesenheit von Thromben (sozusagen bei der sichtbaren Änderung der Dispersion), als auch bei ihrer Abwesenheit konstatiert.

Ganz abgesehen vom Schicksal der Versuchstiere (bei *Joseph* zeigten sie keine Krankheitserscheinungen, in meinen Experimenten kamen alle Tiere um) erleidet ihr Organismus unter dem Einflusse des Präparates physikalisch-chemische Veränderungen, welche sich in der Änderung des Dispersitätsgrades der Kolloide äußern. Im Falle des Todes der Tiere ist der Grad der Änderung der Blutdispersion öfters so grob, daß er sich durch Thrombenbildung im rechten Herzen äußert, häufig auch in der V. cava superior et inferior, in der Lungenarterie und manchmal auch im linken Herzen (siehe das Protokoll I, II, III), und zwar sowohl beim Einspritzen der sauren als auch der alkalischen Lösung, die bei unseren Experimenten hauptsächlich benützt wurde. Es ist selbstverständlich, daß bei der Anwesenheit von Thromben im Herzen und in den großen Gefäßen, der Tod durch diese Ursache bewirkt werden kann, aber ich kann nicht mit *Joseph* darin übereinstimmen, daß die Todesfälle bei Abwesenheit von Thromben allein durch die sichtbaren Präcipitate erklärt werden können, weil einerseits, wie die *Joseph*schen Experimente zeigen, die Ausflockung der Präcipitate nicht immer die Erkrankung hervorruft oder zum Tode führt, andererseits aber meine Experimente zeigen, daß die Tiere nach Salvarsaninfusionen zugrunde gehen, auch bei völliger Abwesenheit eines sichtbaren Präcipitates im Blute (siehe das Protokoll I, II, III). Aber in allen diesen Fällen, ob das Tier am Leben bleibt oder zugrunde geht, liegt der Schwerpunkt darin, daß das Präparat Störungen der normalen chemisch-physikalischen Eigenschaften der Blut- und Zellkolloide hervorruft. Der Dispersionsgrad wird kleiner, was sich durch einen Ausfall kolloider Partikel verschiedener Größe ankündigt und entweder zur Thrombenbildung (durch den Ausfall makro- oder mikroskopisch sichtbarer Partikel) führt, oder es entstehen Partikel von einer so kleinen Größe, daß diese nur durch besondere Methoden der Kolloidchemie festgestellt werden können, und deren Vorhandensein habe ich auf einem Umwege konstatiert (durch Bestimmung des Komplements vor und nach der Salvarsaneinspritzung). *Dieser Ausfall von Partikeln (einerlei welchen Dispersionsgrades) ist die Ursache der Salvarsanstörungen und Todesfälle.*

Um die in dieser Arbeit vertretene Ansicht über die Ursache der Salvarsanschädigungen zu begründen, erscheint die bei allen Versuchen

festgestellte *offenbare* Veränderung des Dispersionsgrades der Kolloide am wichtigsten. Es müssen aber bei den Versuchstieren auch noch dasselbe Krankheitsbild und die gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen festgestellt werden, wie bei allen anderen Erscheinungen, die durch Änderung des Dispersionsgrades verursacht werden, z. B. bei der Anaphylaxie, bei Einspritzen von Organextrakten, usw.[1]).

Die alkalische Salvarsanlösung wurde den Kaninchen in die Vene eingespritzt („Arsol" Russisches Salvarsan *J. J. Ostromyslenski*) in der Dosis von 0,1 g auf 1000 g des Tiergewichts, d. h. die Dosis maxim. toler., welche durch *Ehrlich und Hata* festgestellt wurde. Dabei muß hervorgehoben werden, daß weder diese Autoren noch jemand anderer die Bedeutung der Konzentration der Salvarsanlösung bei dieser Dosierung für die Tiere hervorhebt. Die Konzentration der Lösung hat aber einen großen Einfluß auf den Ausgang des Experiments, da mit der Konzentration die Zahl der Todesfälle steigt. Der Tod kann entweder während des Einspritzens eintreten oder einige Minuten nach diesem oder endlich im Verlauf der folgenden Tage (die Grenze der Beobachtung ist 6 Tage).

Die klinischen Erscheinungen bieten folgendes Bild: Es treten plötzlich, öfter durch ein entsetzliches Geschrei eingeleitet, allgemeine Krämpfe der Körpermuskeln und der Glieder von ausgeprägt klonischem und tonischem Charakter auf, denen zuweilen eine Periode der Unruhe vorangeht, während derer das Tier unruhig im Zimmer umherläuft oder Manegebewegungen ausführt. Während des Krampfanfalles erlöschen die Hornhautreflexe, die Pupille erweitert sich, der Augapfel tritt hervor und unter allmählicher Temperatursenkung stirbt das Tier. Manchmal leidet das Tier zwischen den Krampfperioden, während es auf der Seite liegen bleibt, an einer akuten Dyspnöe von exspiratorischem Charakter, bei gleichzeitig sehr starker Erhöhung der reflektorischen Sensibilität. Dieser Zustand wechselt mit schweren Krämpfen, während derer die Tiere zugrunde gehen. Manchmal kommt es zu einem komatösen Zustand, der meistens auch mit dem Tode endet und nur in seltenen Fällen wird das Tier allmählich wiederhergestellt. Manchmal kommt es auch vor, daß die Krämpfe schnell aufhören und sich nicht mehr wiederholen, worauf das Tier sich nach einigen Minuten erholt oder noch eine Zeitlang welk mit paretischen Gliedern (Seehundlage) daliegt und erst nach einigen Stunden wiederhergestellt erscheint. Im *Koma* wird in Ausnahmefällen Durchfall beobachtet[2]). Die Tiere, welche im Krampfanfalle krepiert waren, verharrten in Opisthotonus, dabei steht der Kopf beim Kadaver manchmal in einem rechten Winkel zum Körper. Bei der Sektion[3]) findet man die Lungen beinahe immer zusammengefallen, öfter sind sie etwas *hyperämisch* und nur in Ausnahmefällen findet man sie etwas gebläht und manchmal auch ödematös. In der rechten Herzkammer findet man immer Thromben[4]), in

[1]) *I. Z. Kritschewsky*, Journ. of infect dis. **22**, 1918 und Biochem. Zeitschr. **122**, S. 1—10.

[2]) Nach dem Einspritzen zeigen manchmal die Tiere Ermüdungszeichen. es trat eine *Parese* und eine *Paralyse* der Glieder ein, nachher fingen Krämpfe an.

[3]) Die Sektion wurde 10—12 Minuten nach dem Tode ausgeführt.

[4]) In den Todesfällen, welche nach weniger konzentrierten Lösungen eintraten, waren öfter keine Thromben vorhanden.

der linken sind solche selten vorhanden; bei Verwendung stark konzentrierter Lösungen (1 : 25, 1 : 30, 1 : 50, 1 : 100) fehlten in einigen Ausnahmefällen Thromben in den Herzhöhlen. Die Organe der Bauchhöhle zeigen makroskopisch nur starke Blutfüllung. In den großen Venen, der V. cava superior und der Lungenarterie, sind immer intravitale Thromben nachweisbar. Das ist das klinische und anatomische Bild der Salvarsanerkrankung beim Kaninchen. Es bleibt das gleiche, auch wenn die Tiere erst im Laufe der nächsten Tage nach der Infusion erkranken. In diesen Fällen kann man meistens in den Nieren und in der Leber ein geringe *parenchymatöse* Degeneration konstatieren. In einigen Ausnahmefällen fand ich die Leber oder die Nieren, manchmal auch beide Organe in einem Zustand starker fettiger Entartung, dabei erkrankten die Tiere in diesen Fällen nie plötzlich, sondern erst nach einigen Tagen unter allmählichem Kräfteverfall und Nahrungsverweigerung. Solche Fälle habe ich bei bestimmten Salvarsanserien bei Kaninchen beobachtet, während bei Mäusen sich nie solche Veränderungen fanden. Sowohl die klinischen Erscheinungen als auch die pathologischen Veränderungen bei Kaninchen sind genau dieselben nach Einspritzungen von saurem Salvarsan.

Bei Meerschweinchen treten sowohl bei saurem als alkalischem Salvarsan folgende Erscheinungen auf: nach der Injektion bleibt das Tier einige Sekunden gesund, manchmal tritt zu dieser Zeit Husten oder ein heftiges Kratzen des Maules mit den Pfötchen auf, manchmal wird Harnlassen beobachtet; danach folgt eine Periode der Unruhe, während derer das Tier sich entweder durch das ganze Laboratorium hin und her wirft oder Manegebewegungen vollzieht; meistens ist aber diese Phase nicht vorhanden, sondern es beginnen sofort heftige klonische und tonische Krämpfe, welche mit dem Tode enden. Meist besteht zwischen den einzelnen Krampfanfällen eine starke exspiratorische Dyspnöe, manchmal folgte den Krämpfen eine Periode immer länger aussetzender Atmung und unter Erlöschen der Reflexe tritt der Tod ein.

Bei *Mäusen* verläuft die Erkrankung nach intravenöser Injektion beinahe ebenso wie bei den Meerschweinchen; nach einer kurzen Inkubation [15—20 Sekunden[1])] tritt entweder eine kurze Periode von Unruhe auf (die Maus wirft sich umher oder macht Manegebewegungen), oder sie fällt ohne diese Phase auf die Seite, von entsetzlichen Konvulsionen ergriffen (klonisch-tonische Krämpfe der Körpermuskulatur und Muskulatur der Glieder); nach der Periode der Krämpfe beginnt eine heftige Dyspnöe von demselben exspiratorischen Charakter wie bei den anderen Tieren. Nach dem Eintritt der Dyspnöe kehren die Krämpfe in der Regel nicht wieder und unter allmählichem Schwinden der Atembewegungen und der Reflexe krepiert die Maus. Bei dem Einspritzen des Salvarsans unter die Haut verläuft die Krankheit ebenso, nur mit dem Unterschied, daß die Krämpfe nicht so intensiv sind und der komatöse Zustand nicht so lange dauert, außerdem beginnt die Erkrankung erst einige Stunden nach dem Einspritzen des Präparates. Wenn das Tier den Anfall überlebt, so verschwindet der Exophthalmus und macht Tränenfluß Platz.

Die anatomischen Veränderungen sind bei beiden Tierarten (Meerschweinchen und Mäusen) dieselben; in einigen Fällen sind beide Herzhöhlen mit Thromben gefüllt, dabei sind die Lungenarterie, V. cava superior, V. cava inferior und ihre Zweige *thrombosiert*, in anderen Fällen ist das Herz vollständig frei von Thromben; die Lungen sind meistens gebläht, manchmal ist die Aufblähung so stark, daß die Lungen den größten Teil des Herzens bedecken; die Organe der Bauchhöhle zeichnen sich durch starke Blutfüllung aus; die Gallenblase ist gedehnt.

---

[1]) Die Inkubationsdauer hängt von der Konzentration der Lösung ab (s. die Protokolle).

Wenn wir nun die beschriebenen klinischen Erscheinungen und die pathologischen Veränderungen nach Salvarsaneingießungen mit dem Bilde des sog. anaphylaktischen Schocks oder mit dem Symptomkomplex nach dem Einspritzen von Organextrakten oder mit anderen gleichartigen Zuständen vergleichen, so werden wir zur Überzeugung der völligen Identität derselben gedrängt und müssen daher auch eine gleiche Pathogenese aller dieser Krankheitsprozesse annehmen.

Wenn wir uns der physiologischen Analyse der Salvarsanwirkung zuwenden, so müssen wir auch hier eine völlige Übereinstimmung mit dem, was wir bei dem anaphylaktischen Schock beobachten, feststellen. Bei beiden Vorgängen wird eine Abnahme des Blutdruckes beobachtet. *Luithlen*[1]), *Hoke* und *Riehl*[2]) haben dieses nach Salvarsaneingießungen bewiesen, nur waren sie verschiedener Meinung über die Ursachen der Abnahme des Blutdruckes; auf Grund seiner Forschungen glaubt *Luithlen*, daß das Sinken des Druckes infolge Herzdehnung zustande kommt, *Hoke* und *Riehl* behaupten dagegen, daß das Salvarsan die Blutdrucksenkung durch gleichzeitige Wirkung auf das Blutgefäßzentrum des zentralen Nervensystems und auf die peripheren vasomotorischen Apparate hervorruft und nur in geringem Maße durch direkte Wirkung auf das Herz. Dieselbe Uneinigkeit besteht in der Frage der Ursachen der Blutdrucksenkung bei der Anaphylaxie: *Biedl* und *Kraus* und nach ihnen noch andere Autoren sehen als Ursache eine Paralyse des peripheren vasomotorischen Apparates an, *Auer* dagegen sieht in dem Sinken des Blutdruckes die Folge einer Herzschädigung.

Indem ich also nun die Salvarsanschädigungen und den Salvarsantod als Folgen der physikalisch-chemischen Veränderung des Blutes, welche dieses Präparat hervorruft, betrachte, begründe ich meine Behauptung durch drei Argumente: 1. Durch die außerordentlich stark ausgeprägte Eigenschaft des Salvarsans, die Kolloide „in vitro" zu ändern; 2. durch eben dieselbe Eigenschaft, den Dispersionsgrad der Kolloide des Organismus „in vivo" zu vermindern; 3. durch die Übereinstimmung des klinischen Bildes und der anatomischen Veränderungen bei Salvarsaneinspritzungen, mit denen bei Anaphylaxie und anderen ähnlichen Prozessen, bei denen die Veränderung der Blutdispersion als festgestellt angesehen werden kann. Dennoch glaube ich, daß es, um meine Ansicht weiter zu stützen, außerordentlich wichtig wäre, zu beweisen, daß wir das Salvarsan für den tierischen Organismus unschädlich machen können dadurch, daß wir ihm seine Eigenschaft, den Dispersionsgrad der Blutkolloide zu ändern, nehmen. Die experimentelle Nachprüfung dieser Frage bleibt einer demnächst folgenden Arbeit vorbehalten.

Moskau, im Mai 1917.

---

[1]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **13**.

[2]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **9**.

Tabelle I.

Nr. der Tiere	Untersuchung der Blutprobe	Der Hämolysegrad				
		0,01	0,03	0,05	0,07	0,09
1	vor Salvarsan	unvollständig. Hämolyse	unvollständig. Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse
	nach Salvarsan	keine Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse	unvollständig. Hämolyse	vollständige Hämolyse
2	vor Salvarsan	leichte Hämolyse	unvollständig. Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse
	nach Salvarsan	keine Hämolyse	keine Hämolyse	unvollständig. Hämolyse	unvollständig. Hämolyse	unvollständig. Hämolyse
4	vor Salvarsan	unvollständig. Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse
	nach Salvarsan	keine Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse	unvollständig. Hämolyse	vollständige Hämolyse
6	vor Salvarsan	unvollständig. Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse
	nach Salvarsan	keine Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse	keine Hämolyse	unvollständig. Hämolyse
7	vor Salvarsan	leichte Hämolyse	unvollständig. Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse	vollständige Hämolyse
	nach Salvarsan	keine Hämolyse	keine Hämolyse	unvollständig. Hämolyse	unvollständig. Hämolyse	vollständige Hämolyse

Protokolle[1]*):*

I. Arsoleinspritzung in die Ohrvene des Kaninchens.

A. Alkalische Lösung.

Kaninchen Nr. 179. 10. XI. 2040 g. 6 ccm Arsol 1:30 (Serie 44) in die Vene. Nach $^1/_2$ Min. sehr heftige Krämpfe, darauf kurzes Koma mit Dyspnöe. Tod nach 8 Minuten. Sektion: Thromben im rechten und linken Herzen, A. pulm., V. cava sup. et inf. Hyperämie der Bauchorgane.

Kaninchen Nr. 155. 14. XI. 2120 g. 6 ccm Arsol 1:30 (Serie 39) in die Vene. 15. XI. 2080 g, 17. XI. ungefähr um 11 Uhr morgens plötzlich Krämpfe, nach einiger Zeit komatöser Zustand, der von Zeit zu Zeit von Krämpfen unterbrochen wurde. Um 3 Uhr nachmittags getötet. Sektion: Keine Thromben im Herzen und in den Gefäßen. Die Bauchorgane sind mit Blut überfüllt. In den Nieren unbedeutende Eiweißentartung.

Kaninchen Nr. 187. 16. XI. 1740 g. 5,1 ccm Arsol 1:30 (Serie 44) in die Vene; nach einigen Minuten Krämpfe, darauf Dyspnöe, Tod nach 4 Minuten. Sektion: Thromben in beiden Herzhöhlen und den Gefäßen. Starke Lungenblähung, welche den größten Teil des Herzens verdeckt, aber kein Ödem. Hyperämie der Bauchhöhlenorgane.

Kaninchen Nr. 100. 28. XI. 1450 g. 4,2 Arsol 1:30 (Serie 49) in die Vene. Nach dem Einspritzen Gliederparese (Seehundstellung), Trägheit, welche in Sopor überging; allmählich Erholung und nach 15 Minuten gesund.

[1]) Hier wird nur ein kleiner Teil meiner Versuche wiedergegeben.

Kaninchen Nr. 171. 23. XI. 1710 g. 5,1 ccm Arsol 1:30 (Serie 49) in die Vene; nach 1/4 Minute heftigste Krämpfe mit Tod nach 2 Minuten. Sektion: wie bei Nr. 179.

Kaninchen Nr. 105. 23. XI. 1670 g. 9,6 ccm Arsol (Serie 49) 1:60 in die Vene. Nach einigen Sekunden heftigste Unruhe, Manegebewegungen, darauf Krämpfe und Tod nach 3 Minuten. Sektion: wie bei Nr. 179.

Kaninchen Nr. 164. 23. XI. 1670 g. 19,2 ccm Arsol 1:20 (Serie 49) in die Vene; nach dem Einspritzen starke Unruhe, Manegebewegungen, nach 4 Minuten vollkommene Erholung.

Kaninchen Nr. 76. 25. XI. 2030 g. 12 ccm Arsol 1:60 (Serie 21) in die Vene. Nach dem Einspritzen Unruhe. Darauf Extremitätenparese und große Schwäche, liegt in Seehundstellung, allmähliche Erholung. In der Nacht auf 26. XI. Tod in Opisthotonusstellung.

Kaninchen Nr. 88. 28. XI. 1370 g. 7,8 ccm Arsol 1:60 (Serie 21) in die Vene. Nach einigen Sekunden heftigste Krämpfe, darauf große Schwäche und Paresen, nach tiefstem Koma Tod nach 19 Minuten. Sektion: Herzthromben, Lungen gebläht und ödematös. Die Bauchhöhle ist hyperämisch.

Kaninchen Nr. 42. 25. XI. 1420 g. 4,2 ccm Arsol 1:30 (Serie 12) in die Vene. Nach einigen Sekunden heftigste Krämpfe und Tod nach 1 Minute. Sektion: Thromben im rechten Herzen, V. cava super. et infer. und A. pulmon. Bauchhöhlenorgane hyperämisch.

Kaninchen Nr. 33. 26. XI. 1640 g. 4,8 ccm Arsol 1:30 (Serie 104). Nach 1/2 Minute Krämpfe, Tod nach 30 Sekunden. Sektion: Thromben fehlen, Bauchorgane hyperämisch.

Kaninchen Nr. 76. 26. XI. 1770 g. 6,6 ccm Arsol 1:30 (Serie 104). Nach 1/2 Minute Krämpfe und Tod nach 30 Sekunden. Sektion: im rechten und linken Herzen und den Blutgefäßen Thromben, geringes Lungenödem, Hyperämie der Bauchhöhlenorgane.

Kaninchen Nr. 201. 3. XII. 1500 g. 4,5 ccm Arsol 1 : 30 (Serie 106) in die Vene. Nach einigen Sekunden ein durchdringendes Geschrei, darauf Krämpfe und Tod nach 30 Sekunden. Sektion: Im rechten und linken Herzen Thromben. Lungen stark gebläht und ödematös. Bauchhöhlenorgane stark hyperämisch.

Kaninchen Nr. 642. 10. V. 2730 g. 54 ccm Arsol 1 : 200 (Serie 132) in die Vene. Nach einigen Sekunden starke vereinzelte Krampfanfälle, welche durch Perioden heftigster Dyspnöe abgelöst werden. Tod nach 12 Minuten.

Kaninchen Nr. 643. 16. V. 2060 g. 41 ccm Arsol 1 : 200 (Serie 132) in die Vene. Bald starke Krämpfe, darauf exspiratorische Dyspnöe, hierauf noch einmal Krämpfe, nach 6 Minuten Tod.

Kaninchen Nr. 501. 23. III. 1312 g. 26 ccm Arsol 1 : 200 (Serie 117) in die Vene. Nach 5 Minuten heftige Krämpfe, welche in einen komatösen Zustand übergingen. Nach 1 Stunde Tod.

Kaninchen Nr. 240. 21. III. 1450 g. 14 ccm Arsol 1 : 200 (Serie 102) in die Vene. Nach einigen Sekunden starke Krämpfe, nach 2 Minuten Erholung. Steht auf, aber sehr schwach, darauf Durchfall und comatöser Zustand. Nach 8 Stunden Tod.

B. Saure Lösung.

Kaninchen Nr. 269. 13. I. 5 ccm Arsol 1 : 25 (Serie 46) in die Vene. Nach einigen Sekunden Krämpfe und kurzdauernde Dyspnöe, Tod nach 1 Minute. Sektion: Im rechten und im linken Herz Thromben, ebenso in V. cava superior und infer., Art. pulm.; Lungen normal, die Bauchhöhlenorgane hyperämisch.

Kaninchen Nr. 262. 13. I. 1280 ccm Arsol 1 : 50 (Serie 46) in die Vene. Gleiche Symptome und anatomisches Bild.

Kaninchen Nr. 260. 13. I. 1730 g. 5,25 ccm Arsol 1 : 50 (Serie 46). Gleiche Symptome und anatomische Veränderungen.

II. Arsoleinspritzung in die Vena jugularis bei Meerschweinchen.

Meerschweinchen. 392 g. 1 ccm Arsol (saure Lösung) 1 : 100 (Serie 46). Nach dem Abheben vom Tische kurzdauernde Krämpfe, darauf heftige exspiratorische Dyspnöe. Nach 3 Minuten Tod. Sektion: Das Herz schlägt noch; in der rechten Höhle Thromben, ebenso in der V. cava super. et infer. und Art. pulmon. Starke Lungenblähung, Herz verdeckt, Bauchhöhlenorgane hyperämisch.

Meerschweinchen. 411 g. 3 ccm Arsol (saure Lösung) 1 : 200 (Serie 46). Krämpfe, darauf starke exspiratorische Dyspnöe. Tod nach 5 Minuten. Sektion: keine Thromben, geringe Lungenblähung, Bauchhöhlenorgane hyperämisch. Gallenblase geschwollen (Meerschweinchen Nr. 4).

Meerschweinchen. 340 g. 4 ccm Arsol (alkalische Lösung) 1 : 100 (Serie 105). Krämpfe, welche mit ruhigen Zwischenräumen abwechseln, darauf heftige exspiratorische Dyspnöe. Tod nach 8 Minuten. Sektion: Das Herz schlägt, keine Thromben, Lungen nicht gebläht, nur hyperämisch. Bauchhöhlenorgane hyperämisch (Meerschweinchen Nr. 6).

Meerschweinchen. 490 g. 5 ccm Arsol (alkalische Lösung) 1 : 100 (Serie 105). Urinabgang, heftiges Schnäuzchenkratzen und Husten, nach 5 Minuten Manegebewegungen und darauf starke Krämpfe. Tod nach 13 Minuten. Sektion: In Herz und Gefäßen keine Thromben, Herz schlägt, Bauchhöhlenorgane hyperämisch, Gallenblase geschwollen (Meerschweinchen Nr. 7).

Meerschweinchen. 362 g. 2 ccm Arsol (saure Lösung) 1 : 100 (Serie 105). Starke Krämpfe, darauf kurze Dyspnöe. Nach 25 Minuten Tod. Sektion: In beiden Herzhöhlen Thromben, Herz schlägt, ungeheure Lungenblähung, die Bauchhöhlenorgane hyperämisch, Gallenblase gedehnt.

Meerschweinchen. 320 g. 2 ccm Arsol (saure Lösung) 1 : 100 (Serie 105). Starke Krämpfe, darauf heftige Dyspnöe. Nach 3 Minuten Tod. Sektion: Herz schlägt, in der rechten Höhle Thromben, Lungen sehr stark gebläht, füllen die ganze Brusthöhle, das Herz verdeckend. Bauchhöhlenorgane hyperämisch, die Gallenblase ist gedehnt.

Meerschweinchen. 290 g. 9 ccm Arsol (saure Lösung) 1 : 100 (Serie 192a). Krämpfe, darauf exspiratorische Dyspnöe, nach 3 Minuten Tod. Sektion: In der rechten Vorkammer, V. Cava sup. und inferior Thromben, keine Lungenblähung, Bauchhöhlenorgane hyperämisch.

III. Arsoleinspritzungen bei Mäusen.

Maus. 15 g. Arsol in die Vene (alkalische Lösung 1 : 100 0,75 ccm (Serie 114). Fiel bald auf die Seite, Krämpfe, nach 1 Minute erholt sie sich und kratzt ihr Schnäuzchen, nach 15 Minuten noch einmal Krämpfe, Tod nach 20 Minuten.

Maus. 16 g. Arsol in die Vene 0,8 ccm (alkalische Lösung) 1 : 100 (Serie 114). Bald Krämpfe, hierauf starke exspiratorische Dyspnöe, allmähliche Erholung, nach 5 Minuten Unruhe, Manegebewegungen, Krämpfe, heftige Dyspnöe, nach 10 Minuten Tod. Sektion: Im Herzen keine Thromben, Lungen stark gebläht verdecken das Herz, Eingeweide hyperämisch.

Maus. 20 g. 1 ccm Arsol in die Vene (alkalische Lösung) 1 : 100 (Serie 114). Nach einigen Sekunden Krämpfe, darauf heftigste exspiratorische Dyspnöe. Nach 2 Minuten Tod. Sektion: Lungen sehr stark gebläht und vollblütig, im Herzen keine Thromben, Eingeweide hyperämisch.

Maus. 16 g. 0,4 ccm Arsol (alkalische Lösung) in die Vene 1 : 100 (Serie 113). Nach 42 Minuten Krämpfe, darauf sehr starke exspiratorische Dyspnöe und nach 3 Minuten Tod. Sektion: Thromben im rechten Herzen, V. cava sup. et infer.

und Art. pulmon. Starke Blähung der Lungen, Bauchhöhlenorgane hyperämisch.

Maus. 24 g. 1,2 ccm Arsol (alkalische Lösung) 1 : 100 (Serie 113) in die Vene. Nach einigen Sekunden Manegebewegungen, starke Krämpfe, darauf nicht anhaltende exspiratorische Dyspnöe, nach 4 Minuten Tod. Sektion: Thromben im rechten Herzen, V. cava sup. et infer. und Art. pulmon. Keine Lungenblähung und Ödem. Hyperämie der Bauchhöhlenorgane.

Maus. 26 g. 1,3 ccm Arsol (alkalische Lösung) 1 : 100 (Serie 113) in die Vene. Nach einigen Sekunden Krämpfe, danach sehr heftige Dyspnöe; nach 2 Minuten Tod. Sektion: Keine Thromben im Herzen und den Gefäßen, keine Lungenblähung. Hyperämie der Bauchorgane.

Maus. 12 g. 0,1 g Arsol (saure Lösung) 1 : 100 (Serie 122) in die Vene. Nach einigen Sekunden starke Krämpfe, exspiratorische Dyspnöe, Tod nach 5 Minuten. Sektion: Thromben im rechten Herzen, V. cava sup. et infer. und Art. pulmon. Keine Lungenblähung. Hyperämie der Bauchhöhlenorgane.

Maus. 12 g. 0,06 ccm Arsol (saure Lösung) 1 : 100 (Serie 122) in die Vene. Nach einigen Sekunden Manegebewegungen, danach Krämpfe, starke kurze Dyspnöe von exspiratorischem Typus. Tod nach 40 Sekunden. Sektion: Wie beim vorigen Tiere.

Maus. 11,5 g. 0,05 ccm Arsol (saure Lösung) 1 : 100 (Serie 122) in die Vene. Nach einigen Sekunden Manegebewegungen, darauf Krämpfe, heftigste exspiratorische Dyspnöe. Tod nach 1 Minute und 20 Sekunden. Sektion: Thromben im rechten und linken Herzen, ebenso in V. cava sup. et infer. und Art. pulm. Keine Lungenblähung, Hyperämie der Bauchhöhlenorgane.

Maus. 19 g. 0,95 ccm Arsol (alkalische Lösung) 1 : 100 subcutan (Serie 46). Nach 7 Stunden sehr starke Krämpfe, danach komatöser Zustand, welcher durch Krämpfe im Laufe von 50 Minuten unterbrochen wird. Nach 8 Stunden 25 Minuten Tod. Sektion: Keine Thromben im Herz und den Gefäßen. Keine Lungenblähung. Bauchhöhlenorgane hyperämisch.

Maus. 20 g. Subcutan 1,0 ccm Arsol (alkalische Lösung) 1 : 100 (Serie 46). Nach 4 Stunden sehr starke, nicht lange dauernde Krämpfe, darauf im Laufe von 3 Minuten Dyspnöe und nach 4 Stunden und 4 Minuten Tod. Sektion: Keine Thromben im Herzen und den Gefäßen. Bauchhöhlenorgane hyperämisch.

Maus. 18 g. 0,9 ccm Arsol (alkalische Lösung) 1 : 200 (Serie 46) subcutan. Nach 30 Minuten sehr starke Krämpfe, darauf nicht langdauernde Dyspnöe, im Verlauf von 40 Minuten komatöser Zustand. Tod nach 10 Stunden 12 Minuten. Sektion: Keine Thromben im Herzen und in den Gefäßen, Lungen nicht gebläht. Bauchhöhlenorgane hyperämisch.

(Aus dem Bakteriologischen Institut der Moskauer Medizinischen Hochschule [Direktor: Prof. *I. L. Kritschewsky*].)

Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan in Verbindung mit der Neutralisierung seiner toxischen Eigenschaften.

Von

Prof. Dr. med. et phil. **I. L. Kritschewsky.**

(Eingegangen am 26. Januar 1923.)

Wie von mir festgestellt wurde[1]), verliert das Salvarsan, nachdem es einmal in einem Serum Präcipitation oder Agglutination hervorgerufen hat, ganz oder beinahe ganz die Eigenschaft, den Dispersionsgrad der Kolloide in einem anderen Serum zu verändern. Gerade diese Experimente in vitro (einerseits mit dem Serum, andererseits mit den Zellelementen) dienen als Grundlage jener Methodik, welche ich in dieser Arbeit anwandte, um zu zeigen, daß das Salvarsan die Erkrankungen bei den Tieren und bei den Menschen durch seine physikalisch-chemische Wirkung auf die Kolloide in dem Organismus hervorruft und daß es unschädlich wird, wenn es nur der Eigenschaft, die Dispersion zu vermindern, beraubt wird.

Ich bin gezwungen, mich ausführlich bei der Beschreibung dieser Methode aufzuhalten. Die Experimente zerfallen in zwei Gruppen, je nach der Neutralisationsmethode des Salvarsans. In einem Teile der Experimente wurde die Neutralisation des Salvarsans durch vorhergehende Bearbeitung mit Serum in vitro erreicht; in den anderen Experimenten wurde die Neutralisierung des Salvarsans unter Teilnahme der Zellelemente des Organismus *in vivo bei demselben Tiere* erreicht, bei dem das neutralisierte Salvarsan geprüft wurde, und zwar gleichzeitig mit der Prüfung.

Das Neutralisieren der Salvarsanlösungen in vitro wurde durch Zusammenmischen mit gleichen Quantitäten Pferdeserum erreicht[2]). Die

[1]) Biochem. Zeitschr. **126.** 1921 und Wratschebnoje Obosrenje (russ.) 1917.

[2]) Zum Beispiel: Kontrollmaus, 16 g, hat 0,8 1:200 Salvarsanlösung erhalten. Versuchsmaus, 16 g, muß auch 0,8 Salvarsanserummischung erhalten mit gleichem Salvarsangehalt und in gleicher Konzentration. Für diesen Zweck nimmt man Salvarsanlösung in physiologischer Solut. 1 : 100 mit gleichen Quantitäten des Serums. Davon injiziert man 0,8 ccm.

Mischung wurde geschüttelt und $^1/_2$ Stunde bei 37—40° stehen gelassen; die alkalischen Salvarsanlösungen wurden nach dieser Bearbeitung entweder direkt in die Vene der Tiere (Kaninchen und Mäuse) oder unter die Haut (Mäuse) eingeführt; die sauren Lösungen wurden zentrifugiert und die Flüssigkeit über dem auf dem Boden des Probierglases entstandenen Präcipitat den Tieren in die Vene eingespritzt (Kaninchen und Mäusen). Von dem Standpunkte der Fragen, welche durch diese Experimente gelöst werden sollen, ist die Methode der Verwendung saurer Lösungen die vollkommenere: da die Salvarsanlösung über dem auszentrifugierten Sediment gerade diejenigen schädlichen Eigenschaften verliert, die wir zu entfernen uns bemühten. Um dem möglichen Einwand, daß die Salvarsanlösungen gleichzeitig an Arsengehalt verlieren, vorzubeugen, führte ich den Tieren in die Vene eine so große Menge durch Serum neutralisierten Salvarsans ein, daß die Todesdose nicht neutralisierter saurer Lösungen um ein Mehrfaches übertroffen wurde. Da bei der Mischung des Serums mit alkalischen Salvarsanlösungen in vitro der Grad der Kolloiddispersion sich nicht immer so vermindert, daß ein durch Zentrifugieren zu entfernender Bodensatz entsteht, mußte man den Tieren die ganze Flüssigkeit einspritzen, so daß die Methodik in den Experimenten mit alkalischen Lösungen nicht als vollkommen anzuerkennen ist.

Tabelle I. Neutralisierung des Arsols durch Serum bei subcutaner Injektion bei Mäusen (alkalische Lösung).

Serie des Arsols	Arsol-konzentration	Versuche — Gemisch des Arsols mit Serum		Kontrolle — Arsol ohne Serum	
		von den Mäusen		von den Mäusen	
		blieben am Leben %	sind tot %	blieben am Leben %	sind tot %
12	1 : 200	100	0	0	100
15a	1 : 100	100	0	0	100
31	1 : 100	0	100	0	100
	1 : 200	44,5	55,5	0	100
33	1 : 200	33,3	66,7	0	100
39	1 : 100	50	50	0	100
	1 : 200	100	0	0	100
46	1 : 200	0	100	0	100
	1 : 400	100	0	50	50
103	1 : 100	33,3	66	0	100
	1 : 200	100	0	0	100
104	1 : 100	66,6	33,4	0	100
	1 : 200	100	0	33,4	66,6
106	1 : 100	77,7	22,3	16,7	83,3
	1 : 200	100	0	0	100
Die Bilanz im ganzen		67,3	32,97	6,6	93,4

Bei Einspritzungen unter die Haut konnten wir bei Mäusen konstatieren, daß das Serum in der Tat auch die alkalische Salvarsanlösung entgiftet, weil beim Einspritzen einer Mischung Salvarsan + Serum 67,3%, beim Einführen derselben Salvarsanquantität ohne Serum dagegen nur 6,6% der Tiere am Leben blieben.

Die neutralisierende Wirkung des Serums ist bei einer solchen Versuchsanordnung sehr scharf ausgeprägt, aber, wie man sich a priori vorstellen kann, nicht absolut; in einer ganzen Reihe von Fällen hat sich die Neutralisation in vitro im Tierorganismus als reversibel erwiesen. Die im Probierglas hervorgerufene Adsorption war nicht fest genug und in 32,97% der Versuche rief das Salvarsan doch noch so schwere Änderungen der Kolloiddispersion hervor, daß der Exitus letalis eintrat. Wie aus Tab. II hervorgeht, hängt die mehr oder weniger vollkommene Neutralisation des Salvarsans durch das Serum in vitro von der Höhe der Dosis und Konzentration der benutzten Lösung ab. Die Tab. II zeigt, daß je näher die gebrauchte Dose und Salvarsankonzentration der Dosis tolerata kommt, desto vollständiger und anhaltender die Absorption in vitro wird.

Tabelle II.

Serie des Arsols	Arsol-konzentration	Versuche — Gemisch des Arsols mit Serum		Kontrolle — Arsol ohne Serum	
		von den Mäusen		von den Mäusen	
		blieben am Leben %	sind tot %	blieben am Leben %	sind tot %
31[1])	1 : 100	0	100	0	100
	1 : 200	44,5	55,5	0	100
39[1])	1 : 100	50	50	0	100
	1 : 200	100	0	0	100
46[1])	1 : 200	0	100	0	100
	1 : 400	100	0	50	50
103[1])	1 : 100	35,3	66,7	0	100
	1 : 200	100	0	0	100
104[1])	1 : 100	66,6	33,4	0	100
	1 : 200	100	0	33,4	66,6

[1]) Die Dosis toler. bei subcutaner Einspritzung auf 20 g Körpergewicht ist 1 ccm der folgenden Konzentrationen: für Serie 31—1:400; 39—1:300; 46—1:600; 103—1:300; 104—1:400. Bei allen anderen Versuchen mit Mäusen und Kaninchen habe ich nur solche Dosen und Konzentrationen von Salvarsan benutzt, welche ohne Serum 100% Sterblichkeit gaben, um so die neutralisierende Wirkung des Serums schärfer hervorzuheben. Nur bei alkalischen Lösungen habe ich manchmal schwächere Lösungen benützt, um der Reversibilität der in vitro entstandenen Absorption der toxischen Salvarsaneigenschaften Rechnung zu tragen.

Zu Tab. III übergehend, kann man feststellen, daß die theoretischen Voraussetzungen sich hier vollkommen bestätigt haben. Bei den mit neutralisiertem saurem Salvarsan intravenös gespritzten Mäusen ließ sich, wie vermutet, die vollkommenste Neutralisierung erreichen. 90% der Mäuse blieben am Leben gegenüber 0% bei den Kontrollexperimenten. Das erreichte Resultat ist um so beweisender, als, wie erwähnt, die neutralisierten Salvarsandosen viele Male (manchmal 13–16 mal) jene Quantitäten übertreffen, an welchen die Kontrollmäuse zugrunde gingen.

Tabelle III. Arsolneutralisierung durch Serum bei intravenöser Einspritzung bei Mäusen (saure Lösung).

Serie des Arsols	Arsolkonzentration	Versuche — Gemisch des Arsols mit Serum		Kontrolle — Arsol ohne Serum	
		von den Mäusen		von den Mäusen	
		blieben am Leben %	sind tot %	blieben am Leben %	sind tot %
122	1 : 100	80	20	0	100
112a	1 : 100	100	0	0	100
Bilanz		90	10	0	100

Die vollständige Neutralisierung des Präparates in dieser Versuchsreihe erklärt sich, wie schon oben gesagt, dadurch, daß die schädigenden Bestandteile in der sauren Lösung durch Zentrifugieren vollkommen entfernt werden können, während in der alkalischen Lösung diese von den Serumkolloiden adsorbierten Bestandteile mit eingespritzt werden und im Organismus aus diesen labilen Verbindungen adsorbiert werden können. Bei intravenöser Injektion eines Arsol-Serumgemisches in alkalischer Lösung zeigte sich gleichfalls, daß 76,6% der Tiere am Leben blieben, gegenüber 0% bei Kontrollmäusen.

Wie die Tab. IV zeigt, wird das Salvarsan durch Serum nicht nur im Organismus der Mäuse, sondern auch im Organismus des Kaninchens

Tabelle IV. Arsolneutralisierung durch Serum bei intravenöser Einspritzung bei Kaninchen (alkalische Lösung).

Serie des Arsols	Arsolkonzentration	Versuche — Gemisch des Arsols mit Serum		Kontrolle — Arsol ohne Serum	
		von den Kaninchen		von den Kaninchen	
		blieben am Leben %	sind tot %	blieben am Leben %	sind tot %
19	1 : 60	100	0	0	100
37	1 : 30	50	50	0	100
38	1 : 30	62,5	37,5	0	100
39	1 : 30	75	25	0	100
44	1 : 30	66,8	33,2	0	100
49	1 : 30	75	75	0	100
Bilanz		71,5	28,5	0	100

Tabelle V.

Tierart	Einführungsstelle des Salvarsans	Reaktion der Lösung	Versuche — Arsol mit Serum		Kontrolle — Arsol ohne Serum	
			von den Tieren		von den Tieren	
			blieben am Leben %	sind tot %	blieben am Leben %	sind tot %
Mäuse	hypodermal	alkalisch	67,03	32,97	6,6	93,4
"	intravenös	"	76,6	23,3	0	100
"	"	sauer	90	10	0	100
Kaninchen	"	alkalisch	71,5	28,5	0	100
"	"	sauer	85	15	0	100
Bilanz			78	22	1,3	98,7

entgiftet, und man kann demzufolge von der neutralisierenden Eigenschaft des Serums auf Salvarsan als von einer allgemeinen Tatsache[1]) sprechen. Der Übersichtlichkeit wegen sind alle Experimente in vitro in Tab. V zusammengestellt.

Ich glaube, daß die neutralisierende Wirkung des Serums auf Salvarsan, welche 78% Versuchstiere (bei fast unvermeidlichem Verlust der Kontrolltiere) rettet (98,7% Sterblichkeit), als im höchsten Grade wichtig anerkannt werden muß und nicht ohne praktische Anwendung beim Menschen bleiben kann, wovon weiter noch die Rede sein wird. Hier möchte ich aber noch unterstreichen, daß die *oben ausgesprochene theoretische Voraussetzung, daß, wenn das Salvarsan in vitro den Dispersionsgrad der Kolloide vermindert, es eo ipso diese Fähigkeit auch im Tierorganismus besitzen muß, sich experimentell bestätigen läßt. Damit ist noch ein weiterer Beweis dafür erbracht, daß die Ursache der Salvarsanschädigungen und Todesfälle in der Fähigkeit des Präparates, die normalen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Kolloide zu zerstören, liegt.*

Oben wurde schon erwähnt, daß man die Neutralisation des Salvarsans nicht nur durch das Serum *in vitro*, sondern auch mit Hilfe der Gewebsszellen *in vivo* erreichen kann. Das wird im Unterhautzellgewebe des Tieres erreicht und das Präparat tritt ins Blut als unschädliche Verbindung. Dabei ist die Neutralisation so vollkommen, daß *alle Tiere leben bleiben, während die Kontrollversuche 100% Mortalität ergeben.*

Ich habe beobachtet, daß jene nekrotisierende Wirkung des Salvarsans, von welcher alle Autoren, die das Präparat subcutan anwendeten, sprechen, besonders scharf bei Einspritzung der *sauern* Salvarsanlösungen in das Hautzellgewebe der Mäuse hervortritt. Ich

[1]) Alles, was über die entgiftende Wirkung des Serums auf Salvarsan in bezug auf den Mäuseorganismus gesagt wird, behält seine Kraft auch in bezug auf Kaninchen, darum führen wir die Protokolle und Tabellen nicht an, um Wiederholungen zu vermeiden.

habe diesen Effekt als Folge einer festen Verbindung (Adsorption) zwischen den Zellen und der sauren Salvarsanlösung erklärt. Diese Absorption ist dabei so vollständig und irreversibel oder langsam reversibel, daß das Salvarsan sehr langsam und nur in kleinen Dosen ins Blut gelangt, dadurch nur örtliche Affektionen macht und nicht mehr imstande ist, im Organismus eine eingreifendere Veränderung der Kolloidendispersion hervorzurufen. Das Salvarsan wird dadurch atoxisch und die Tiere bleiben am Leben, während die Kontrollmäuse, welche dieselbe Quantität *alkalischer* Salvarsanlösung in derselben Konzentration subcutan erhielten, alle ohne Ausnahme zugrunde gingen (Tab. VI).

Tabelle VI. Neutralisierung des Arsols in vivo.

Serie des Arsols	Arsolkonzentration	Versuche — Einspritzung einer sauern Lösung in das Unterhautzellgewebe Von den Mäusen blieben am Leben %	Kontrolle — Einspritzung einer alkalischen Lösung in das Unterhautzellgewebe Von den Mäusen blieben am Leben %
15a	1 : 100	100	0
31	1 : 100	100	0
46	1 : 100	100	0
103	1 : 100	100	0
104	1 : 100	100	0
105	1 : 100	100	0
106	1 : 100	100	0
Bilanz		100	0

Also wie das Serum in vitro sind auch die Tierzellen selbst in vivo fähig, noch in vollkommenerem Grade das Salvarsan zu entgiften, indem sie es adsorbieren und dadurch hindern, im Tierorganismus physikalische Störungen im Sinne einer Veränderung der Kolloiddispersion hervorzurufen.

Diese Experimente haben auch eine große Bedeutung für die Pathogenese der Salvarsanschädigungen und Todesfälle. Schon in der vorigen Arbeit wurde erwähnt, daß einige Autoren alle krankhaften Erscheinungen nach Salvarsan als gewöhnliche Symptome der *Arsenvergiftung* betrachten. Wenn man die Arsenvergiftung als eine Summierung der schädlichen Wirkungen des As-Molekül auf die *Zellen* des Organismus ansieht, so stehen unsere Experimente in unversöhnlichem Widerspruch mit einer solchen Theorie. In Wirklichkeit wird, sowohl beim Einspritzen der sauern, als auch der alkalischen Salvarsanlösungen stets dieselbe Menge des Präparates eingeführt und demzufolge stets die absolut gleichen Arsenmengen, aber mit welchen verschiedenen Resultaten in beiden Fällen! Vom Gesichtspunkte der Arsenvergiftungstheorie ist das unbedingte Lebenbleiben der Mäuse nach Injektion saurer Lösungen

und der sichere Tod nach Injektion alkalischer Salvarsanlösung ganz unerklärbar. Diese Tatsache zwingt die Erklärung der Salvarsanstörungen als Arsenvergiftung abzulehnen und die eben entwickelte Theorie der Pathogenese anzunehmen.

Ich möchte annehmen, daß das mitgeteilte experimentelle Material vollkommen zur Begründung meiner Auffassung der Salvarsanintoxikationen als Dispersionsänderung der Zellkolloide genügt.

Zur Ergänzung meiner Versuche will ich in den folgenden Zeilen noch hinweisen auf die vollkommene Übereinstimmung der Erscheinungen nach Salvarsaneinführung beim Menschen und im Tierexperiment. Vor allem auf die fieberhafte Temperatursteigerung — die häufigste von allen Nebenerscheinungen beim Menschen nach der Salvarsaneinspritzung; bei Tieren haben solche *Luithlen* und *Mucha*[1]) beobachtet, stets beim Einspritzen saurer Lösungen und selten bei alkalischen; auch *Miedreich*[2]) fand bei Kaninchen nach schwachsauern Lösungen in einer ganzen Reihe durchwegs dieselbe Erscheinung. Ich zitiere hier einige Beobachtungen:

1. Kaninchen 2030 g. Auf das Kilo 0,008 g Salvarsan in 8 ccm 0,5 proz. physiologischer Kochsalzlösung. Temperatur vor dem Versuch 38°, abends 39,8°, am nächsten Morgen 39,2, darauf allmählicher Temperaturabfall. 2. Kaninchen 2015 g. Auf das Kilo 0,01 „606“ in 12 ccm Aqu. dest. In der Nacht steigt die Temperatur von 38,2 bis 39,6°, am Morgen 39,3°. 3. Kaninchen 4020 g. Im ganzen bekommen 0,25 g „606“ in 100 ccm Aqu. dest. Temperatur 37,8, steigt bis zu 39,7°.

Auch die von *Iwaschinzew*[3]) beschriebenen Erscheinungen, bei denen an erster Stelle epileptiforme Krämpfe hervortreten, traten sowohl bei Kaninchen, als auch bei Meerschweinchen und Mäusen auf[4]). Beim Menschen setzen diese Erscheinungen allerdings nicht unmittelbar nach der Injektion ein, wie meist beim Versuchstier, sondern es vergeht in der Regel eine gewisse Inkubationszeit. Das tut aber der Identität dieser Symptome beim Menschen und Tier keinen Abbruch, da ganz abgesehen davon, daß wir wiederholt bei unseren Versuchstieren die ersten Symptome erst nach 24 Stunden und später auftreten sahen, der von *Iwaschinzew* beschriebene Symptomenkomplex auch beim Menschen schon während oder bald nach der Infusion beginnt. In einer ganzen Reihe von Fällen sind schwere Erkrankungen an Menschen bald nach der Infusion beschrieben. Ich erwähne nur 3 Beispiele: den Fall von *Fränkel* und *Grouven*[5]), wo der Patient nach 0,4 Salvarsan in 15 ccm physiologischer NaCl-Lösung 1 : 37,5 nach 15 Min. erkrankte und nach $3^1/_2$ Stunden starb. Einen ähnlichen

[1]) *Luithlen* und *Mucha*, Wien. klin. Wochenschr. 1913.
[2]) *Miedreich*, Dermatol. Zeitschr. **20**.
[3]) *Iwaschinzew*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 15.
[4]) *Kritschewsky, I. L.*, Wratschebnoje Delo (russ.) 1921.
[5]) *Fraenkel* und *Grouven*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34.

Fall finden wir bei *Willige*[1]), wo die Erkrankung 10 Min. nach dem Eingießen von 0,4 g „606“ in 20 ccm Kochsalzlösung (1: 50) anfing und nach $3^1/_2$ Stunden zum Tode führte; bei *Quyrat*[2]) starb der Kranke 35 Min. nach der Injektion von 0,6 „606“ in 250 ccm physiologischer NaCl-Lösung. Man kann also eine vollkommene Identität des klinischen Bildes der Salvarsanerscheinungen bei Menschen und Tieren konstatieren. Aber außer auf diesen Parallelismus, der zusammen mit dem ganzen oben untersuchten experimentellen Material die feste Begründung der in dieser Abhandlung vertretenen Pathogenese der Salvarsanschädigungen und Todesfälle bietet, muß ich noch darauf hinweisen, daß die klinischen Erscheinungen bei jenen Erkrankungen, welche die gleiche Grundlage wie die Salvarsanerkrankungen haben — ich habe die Serumerkrankung und Anaphylaxie bei wiederholter Einführung von Heilserum bei Pferden im Auge —, in demselben Symptomenkomplex sich ausdrücken, welchen wir beim Salvarsan beobachten. Diese Tatsache ist von großem Wert für die Stützung der in diesem Artikel verfochtenen Ansicht.

Weil ich der erwähnten Identität der klinischen Erscheinungen eine große Bedeutung beilege, erlaube ich mir einige Krankengeschichten anzuführen.

Zunächst den von *Dreyfuss*[3]) beschriebenen Todesfall infolge von Serumanaphylaxie. Nach einer vor einem Jahr erfolgten prophylaktischen Diphtherieseruminjektion von 150 I.-E. erhält ein 7jähriger Knabe wegen Erkrankung an Diphtherie eine zweite Einspritzung. $1^1/_2$—2 Minuten nach dieser Einspritzung unerträgliches Hautjucken, darauf Erbrechen, klonische Krämpfe, Schwinden des Pulses an der A. radialis, Pupillenstarre, Bewußtlosigkeit, stertoröses, häufig ganz aussetzendes Atmen und 24 Minuten nach der Injektion Exitus.

Wenn man das ganze klinische Bild der Anaphylaxiesymptome in diesem Falle mit jenen Erscheinungen vergleicht, welche nach Salvarsaneinspritzung bei Meerschweinchen und Mäusen beobachtet werden, so muß man ihre volle Identität konstatieren. Ein dem von *Dreyfuss* beschriebenen ganz ähnliches Krankheitsbild finden wir bei der von *Iwaschinzew* beschriebenen Salvarsanvergiftung. Der zitierte Fall ist besonders charakteristisch und beweiskräftig für den Gesichtspunkt, welchen ich in bezug auf die Einheitlichkeit der Pathogenese aller dieser Leiden vertrete. Die folgenden Krankengeschichten bringen noch ergänzende Striche.

Pirquet und *Schick*[4]) beschreiben folgenden Fall: 24 Tage nach einer Einspritzung von 8 ccm 1500 I.-E. von Diphtherieserum wegen Rachendiphtherie nochmalige Gabe von 16 ccm (3000 I. E.) subcutan. Nach 15—20 Minuten be-

---

[1]) *Willige*, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 46.
[2]) *Quyrat*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1912.
[3]) *Dreyfuss*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 4.
[4]) *Pirquet* und *Schick*, Serumkrankheit. 1906.

ginnt das bis dahin muntere Kind zu erbrechen, die Augen verdrehen sich nach oben, der Puls wird unfühlbar, Reizmittel und warme Umschläge ermuntern den Kranken, aber die Temperatur steigt bis 38,4° und es tritt Urticaria auf.

Asams Fall[1]): 38jährige Frau; im August 1899 und Mai 1900 ohne irgendwelche schädlichen Folgen Diphtherieheilserum erhalten; im Dezember 1910 dritte Diphtherieheilseruminjektion; 1/2 Stunde nach dem Einspritzen plötzliche sehr starke Atemnot, dauernder Tränenfluß, Lippen-, Gesichts-, Augenlider- und wie es scheint auch Gehirnödem, Mund fest geschlossen und scheinbar Schluckmuskelspasmus, da die Erkrankte nicht imstande ist, zu schlucken; wahrscheinlich in Verbindung mit der Atemnot tödliche Angst, Leibkratzen bis zu scharlachförmigem Exanthem, Frösteln und Temperatursteigerung bis 38,8°; darauf schwinden alle Erscheinungen wieder.

Auf Grund dieser Krankengeschichten müssen wir nochmals die völlige Analogie mit jenem Bilde feststellen, welches wir bei Tieren nach Salvarsan beobachteten. Diese Identität erstreckt sich auch auf die leichten Nebenerscheinungen. Ebenso wie nach Salvarsaninfusionen ist auch bei der Serumkrankheit Fieber das häufigste Symptom (*Pirquet* und *Schick*). Diese fieberhafte Temperatursteigerung haben wir auch früher bei Serumanaphylaxie beobachten können. Übelkeit und Erbrechen, welche sehr oft nach Salvarsaneingießungen vorkommen, werden auch bei der Serumkrankheit beobachtet, wie aus den oben angeführten Krankengeschichten hervorgeht.

Zwei besonders eklatante Fälle in dieser Beziehung beschreiben noch *Pirquet* und *Schick*. Im ersten Falle trat das Erbrechen am 5. Tage nach einer 3 Monate auf eine vorhergehende Injektion erfolgten Einspritzung von 18 ccm Diphtherieheilserum (3000 I.-E.) auf, und dauerte mit starkem Jucken und Hautödem die ganze Nacht. Im zweiten Falle begann das Erbrechen 15 Minuten nach der Einspritzung gleichzeitig mit Ödem der Lippen und des ganzen Gesichtes.

Der eben an der Hand einiger Auszüge aus Krankengeschichten geschilderte Symptomenkomplex bei der Serumanaphylaxie und teilweise bei der Serumkrankheit stellt als Vergleichsobjekt für unsere Zwecke ein Material von großem Werte dar, weil wir beim Menschen keine anderen Krankheitserscheinungen kennen, für die man, als ätiologisches Moment, dieselben physikalisch-chemischen Veränderungen des Dispersionsgrades der Kolloide annehmen könnte welche, wie wir bewiesen haben, bei Salvarsaneingießungen auftreten. Von diesem Gesichtspunkt ist es ganz belanglos, daß bei der Serumkrankheit und Anaphylaxie alle Erscheinungen nach der subcutanen, beim Salvarsan dagegen nach intravenöser Einverleibung entstehen. Einerseits sind in einer Reihe von Fällen Krankheitserscheinungen nach intramuskulärer Salvarsaninjektion beschrieben worden[2]), andererseits schließt, wie

[1]) *Asam*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 15.

[2]) Ein solcher ist der Fall *Spiethoffs*, welcher leicht verlief; *Gilberts* Fall bei einem kleinen Mädchen von 9 Jahren mit epileptischen Krämpfen, welche nach

bekannt, die hypodermatische „Probe“ beim sensibilisierten Tiere die Möglichkeit des anaphylaktischen Schocks nicht aus. Wichtig ist ein Umstand: sowohl die Serum-, als auch die Salvarsanerkrankungen treten nicht gleich nach der Einspritzung auf, sondern nach einer gewissen, gewöhnlich einige Tage dauernden Inkubationsperiode.

Aber damit ist die Reihe der Analogien zwischen den Salvarsanerkrankungen und der Anaphylaxie und Serumkrankheit noch nicht erschöpft. Man muß auch die anatomischen Veränderungen daraufhin untersuchen, ob sich hier nicht ebenfalls Berührungspunkte finden. Die Unterlagen sind hier allerdings sehr beschränkt, weil überhaupt keine Obduktionsprotokolle von Todesfällen an Serumkrankheit vorliegen — *Dreyfuss'* Kranker, der einzige unbestreitbare Fall von Tod an Serumanaphylaxie, war nicht zur Autopsie gekommen. Es ist daher nötig, hauptsächlich das experimentelle Material auszunutzen.

Oben, bei Besprechung der pathologisch-anatomischen Veränderungen an Tieren, welche an Salvarsan zugrunde gingen, habe ich jene anatomischen Veränderungen erwähnt, welche als pathognomonisch für den anaphylaktischen Schock und für andere Prozesse derselben Pathogenese gelten. Jetzt wird aber die Frage in einem anderen entgegengesetzten Gesichtspunkt zu behandeln sein: ob man bei Anaphylaxie und ähnlichen Prozessen, bei denen die Krankheit ebenfalls von der Veränderung des Dispersionsgrades der Kolloide bedingt wird z. B. beim Einspritzen von Immunserum, solchen Affektionen bestimmter Organe (Gehirn, Nieren) begegnet, welche als charakteristisch für Salvarsantodesfälle gewöhnlich angenommen werden. Obgleich die Autoren, welche die pathologische Anatomie der Anaphylaxie studierten, relativ wenig auf den Zustand des Gehirnes und der Nieren acht gegeben, verfügen wir dennoch über genug Tatsachen, um sagen zu können, daß man ähnliche Veränderungen, wie man sie beim Salvarsantod beobachtet, in Gehirn, Leber und den Nieren auch beim anaphylaktischen Schock, ebenso wie bei anderen Prozessen mit derselben Pathogenese konstatieren kann.

Gay und *Southard*[1]) haben in der Leber bei Anaphylaxie fettige Degeneration des Parenchyms selbst, gleichwie des Capillarendotheliums gefunden, in den Nieren war nur das Endothel fettig degeneriert. *Tschernozky* sah im Gehirn mit Blut gefüllte Gefäße, in der Leber fand er Blutstockung, wobei die intralobulären Capillaren und die Vena centralis durch Blut erweitert und die Leberzellen fettig degeneriert waren; in den Nieren wird von diesem Autor eine venöse Stauung beschrieben: „Die Glomeruli sind mit Blut überfüllt, die Capillaren

viermal 24 Stunden einsetzen, wurde gesund; ebenso der Fall *Muchas*, wo 6 Wochen nach einer intramuskulären Einspritzung ein epileptiformer Anfall mit komatösem Zustand eintrat.

[1]) Zitiert nach *Tschernotzky*: „Anaphylaxie“, Dissertation Moskau 1909.

treten deutlich zwischen den gewundenen und geraden Harnkanälchen hervor, in ihrem Lumen begegnet man Erythrocyten und hie und da hyalinen Zylindern; fettige Entartung findet man im Epithel der gewundenen und geraden Harnkanälchen." Sehr ausführlichen Tatsachen begegnen wir bei *Choroschko*[1]). Bei Meerschweinchen, welche bei Immunisierung gegen das eigene Eiweiß zugrunde gingen (I. Versuch), hat *Choroschko* in den Organen, welche uns interessieren, folgende Veränderungen gefunden: im Gehirne Gefäßerweiterung mit Hyperämie, neben den Gefäßen Infiltration und „auch Blutextravasate (ähnlich hämorrhagischen Encephalitisherden) und Chromatolyse der Nervenzellen; in den Nieren ein scharf ausgeprägtes Bild der venösen Hyperämie"; vorzugsweise in der Rindenschicht der gewundenen Harnkanälchen, aber auch in den Zellen der Marksubstanz „sieht man Zellengruppen von pathologischem Aussehen: Aufblähung, Trübung, schlechte Färbbarkeit". In einem anderen Versuche (VI) hat derselbe Autor außer allgemeiner Hyperämie der Gehirnsubstanz feine Extravasate gefunden, nebenbei auch „beginnende Thromboseerscheinungen" in den Hirnhautvenen. In den Nieren, hauptsächlich in der Rindenschicht, „ist das Nierenepithel stellenweise trübe angeschwollen, das Zellprotoplasma im Zerfallstadium"; in der Leber „in der Läppchenperipherie eine Anhäufung normaler, nur etwas trüber Leberzellen; das Zentrum der Läppchen ist besetzt mit Zellen, welche typische große Fetttropfen enthalten." Im Versuche VIII wurden im Gehirne verschieden große Blutergüsse gefunden.

Wenn wir die beschriebenen pathologischen Veränderungen bei der Anaphylaxie und den pathogenetisch ähnlichen Prozessen mit jenem Bild vergleichen, welches in Fällen von menschlichem Salvarsantod beobachtet wird, so müssen wir ihre Identität anerkennen. Die akute hämorrhagische Encephalitis, der eigentümlichste anatomische Befund beim Salvarsantod des Menschen, wird in einer ganzen Reihe von Fällen bei Tieren, welche Immunserum gegen ihr eigenes Eiweiß eingespritzt erhielten, gefunden. Dasselbe Bild der hämorrhagischen Encephalitis haben *von Marschalko* und *Vezspremi*[2]) bei Kaninchen, welche nach Salvarsan zugrunde gingen, gefunden. Die degenerativen Veränderungen und die starke Blutfüllung parenchymatöser Organe sind auch gemeinsame Erscheinungen beim Salvarsantode und bei verschiedenen Formen des anaphylaktischen Schocks. Bei Serumerkrankung beim Menschen ist im Urin Eiweiß (bis 25 pro Mille) und Vorhandensein hyaliner Zylinder und Erythrocyten beschrieben (*Pirquet* und *Schick*), was selbstverständlich auf gleiche Prozesse in den Nieren hindeutet, wie sie sich bei der experimentellen Tieranaphylaxie abspielen.

[1]) *Choroschko*, Dissertation, Moskau. 1912.

[2]) *v. Marschalko* und *Vezspremi*, Dtsch. Med. Wochenschr. 1912.

Mir scheint es, daß das ganze Versuchsmaterial, ebenso wie die Identität des klinischen und anatomischen Bildes der Salvarsanschädigungen einerseits, und der Serumkrankheit und Anaphylaxie beim Menschen andererseits, ganz zweifellos die Gemeinschaft der Pathogenese dieser Leiden beweist, welche man in der festgestellten Tatsache der Veränderung des Dispersionsgrades der Gewebskolloide suchen muß.

Die Aufgabe, die ich mir in dieser Arbeit gestellt hatte, kann somit als gelöst betrachtet werden. Zum Schluß will ich aber noch kurz die bereits oben angeführten Anschauungen der bisherigen Autoren kritisch beleuchten.

Die Theorie von *Lube* kann man als rein spekulativ ganz beiseite lassen, *Manns* Versuch, die Ursache der Salvarsanschädigung durch die Anlage des erkrankten Individuums zu epileptischen Anfällen zu erklären, hält der Kritik ebenfalls nicht stand, weil in der Krankengeschichte jegliche Hinweise auf frühere Anfälle vor der Salvarsanbehandlung fehlen, und weil die Erklärung einer Unbekannten durch eine Unbekannte[1]) selbstverständlich nicht in Betracht kommen kann. Das Vorhandensein eines „Wasserfehlers", auf welchen *Wechselmann* hinweist, kann an sich die toxischen Erscheinungen nicht bedingen; das sieht man unzweideutig daraus, daß ein und dieselbe Salvarsanlösung, die bei einem Menschen Nebenerscheinungen hervorruft, von anderen störungslos vertragen wird. Oben habe ich den Beweis geliefert, daß das Arsenik an sich in der Pathogenese der Salvarsanvergiftung keine Rolle spielt[2]). Hier muß ich aber nochmals unterstreichen, daß auf Grund der in dieser Arbeit wiedergegebenen Versuche und Überlegungen die Identifizierung des Salvarsantodes mit der Arsenikvergiftung, wie dies *Obermüller*[3]) und andere Autoren versucht haben, jede wissenschaftliche Bedeutung verliert. Die große Häufigkeit unglücklicher Fälle nach Salvarsan bei Nierenerkrankungen, die *Wechselmann* hervorhebt, steht nicht im Widerspruch mit meiner Theorie, weil man annehmen darf, daß das Salvarsan, welches nach *Abelins*[4]) Versuchen gewöhnlich höchstens nur $1^1/_2$—2 Stunden im Blute bleibt,

[1]) Aber man muß zugeben, daß die Ähnlichkeit des klinischen Bildes der Salvarsananfälle mit dem epileptischen Anfall wirklich auffällig ist. Dasselbe muß man in bezug auf Eklampsie sagen. Daher muß von meinem Standpunkt die Frage etwas anders gestellt werden, und in diesem Sinne ist die Untersuchung dieser Erkrankung vom physikalisch-chemischen Gesichtspunkte (Dispersionveränderung der Kolloide) zu fordern.

[2]) Es ist auffallend, daß man das Salvarsan vor Einführung in die Therapie nicht von der physikalisch-chemischen Seite untersucht hat und seine Wirkung auf die Kolloide nicht aufgeklärt hat, um so mehr, als intravenöse Arzneimittelinjektionen vor der Salvarsanära nicht häufig waren.

[3]) *Obermüller*, Berlin. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 44.

[4]) *Abelin*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 2.

bei Nierenerkrankungen sehr lange im Blutstrome zurückgehalten wird. Ich stimme völlig mit *Gennerich* und *Willige* überein, welche die Salvarsanintoxikationen mit der hohen Konzentration der Salvarsanlösungen in Verbindung setzen, ein Moment, von welchem ich schon oben gesprochen habe[1]) und welches in direkter Beziehung mit der in dieser Arbeit vertretenen Ansicht über dic Abhängigkeit der toxischen Eigenschaften des Präparates von seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften steht; *Lubes* Kritik[2]) kann trotz ihrer äußerlichen Folgerichtigkeit nicht ohne Erwiderung bleiben. Man kann ihm zustimmen, daß der Unterschied für den menschlichen Organismus wirklich nicht so groß ist, ob das Salvarsan in einer Konzentration von 0,6: 5050 oder 0,6: 5250 zirkuliert. *Lube* läßt aber dabei außer acht, daß nicht die allgemeine Konzentration in der ganzen Blutmasse wichtig ist, sondern nur die Konzentration in dem kleinen Blutkreislauf[3]), und von diesem Gesichtspunkt ist es gar nicht gleichgültig, ob Salvarsan 0,6 : 50 oder 0,6 : 150 eingeführt wird. *Iwaschinzews* anaphylaktoider Theorie kann, soweit sie die Salvarsanschädigungen mit vorherigen Salvarsaninjektionen beim selben Individuum in Verbindung zu bringen strebt, nicht beigestimmt werden. Vor allem darum nicht, weil man das Tier nur mit Antigenen sensibilisieren kann, Salvarsan dagegen als Nichteiweiß nicht als Antigen dienen kann. Abgesehen davon, kommen die von *Iwaschinzew* beschriebenen „anaphylaktoiden" Erscheinungen keineswegs nur bei wiederholten Salvarsaneinspritzungen vor. *Miedreich* hat z. B. „anaphylaktoide" Erscheinungen beschrieben, welche auch bei der ersten Salvarsaneingießung beobachtet werden. Man muß aber anerkennen, daß *Iwaschinzew* als erster auf die Ähnlichkeit der Salvarsanstörungen mit dem anaphylaktischen Schock hingewiesen hat. Diese Analogie erklärt sich aber nicht dadurch, daß die Salvarsanschädigungen Anaphylaxieerscheinungen darstellen, sondern nur dadurch, daß die Anaphylaxie selbst und die Salvarsanerkrankungen, ebenso wie eine ganze Reihe anderer krankhafter Prozesse durch ein und dieselbe Ursache, nämlich durch die vitale Veränderung des Dispersionsgrades der Kolloide bedingt werden.

Ich habe oben die starke neutralisierende Wirkung von Serum auf die toxischen Salvarsaneigenschaften nachgewiesen und dabei

---

[1]) Er wird ausführlich untersucht in meiner Arbeit: „Zur Methodik der Salvarsanprobe."

[2]) *Lube,* Dermatol. Zeitschr. 1913.

[3]) Wir müssen uns an *Josephs* Feststellungen über den verschiedenen Dispersionsgrad der Kolloide in dem kleinen und großen Blutkreise erinnern und auch an meine Beobachtungen bei Kaninchen-, Meerschweinchen- und Mäuseobduktionen, wo die Thromben in dem rechten Herzen dominieren, aber in dem linken selten sind, und wo man bei den letzten zwei Tierarten eigentümliche Lungenveränderungen findet.

gezeigt, daß bei Einspritzung des auf diesem Wege neutralisierten Salvarsans 78% der Versuchstiere am Leben bleiben, während die Kontrolltiere unter sonst gleichen Bedingungen fast alle zugrunde gehen (98,7% Mortalität). Diese neutralisierende Eigenschaft des Serums muß selbstredend auch für die menschliche Pathologie nutzbar gemacht werden. Es gilt nur, sich vorher davon zu vergewissern, daß die Salvarsan- und Serummischung in vollem Maße die therapeutischen und die parasiticiden Eigenschaften des Salvarsans beibehält; in dieser Richtung waren von mir weitere Untersuchungen geplant. Die inzwischen veröffentlichte Arbeit *Swifts*[1]) erlaubt mir schon jetzt zu sagen, daß das in vitro hergestellte Salvarsanserum-, ebenso wie eine Neosalvarsan-Serummischung nicht nur die dem Salvarsan eigene spirillicide Wirkung auf mit Spirochaeta Duthoni angesteckte Mäuse hat, sondern daß diese spirochäticide Salvarsanwirkung 2—8 mal vergrößert werden kann, wenn man $^1/_2$ Stunde bei 56° gewärmtes Serum benutzt. Eine solche Neosalvarsan-Serummischung hat *Schubert*[2]) beim Menschen benutzt. Sowohl *Schubert* als *Swift* ließen sich aber dabei keineswegs von Erwägungen, die den in dieser Arbeit entwickelten Ansichten nahekommen, leiten. *Schubert* hat das Serum dem zu behandelnden Kranken[3]) entnommen und in ihm das Präparat gelöst. Dabei konnte er die höchst interessante Beobachtung machen, daß beim Kranken jegliche Nebenerscheinungen fehlten. Ich glaube, daß nach Ausarbeitung dieser Methode in allen Einzelheiten an einem genügend großen klinischen Material es gelingen wird, die Neutralisation der toxischen Eigenschaften der Salvarsanpräparate zu erreichen, sowohl in bezug auf die sog. Nebenerscheinungen, als auch in bezug auf die schwereren Schädigungen und Todesfälle; zum mindesten dürfte sich ihre Häufigkeit herabsetzen lassen[4]).

August 1917.

---

[1]) *Swift*, Journ. of exper. med. **24**.

[2]) *Schubert*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 52.

[3]) Versuche beim Menschen dürfen nur in dieser Weise angestellt werden, weil die Einführung heterogenen Serums Serumkrankheit hervorrufen kann.

[4]) Auf den Abdruck der zur Arbeit gehörigen Versuchsprotokolle mußte aus Raummangel verzichtet werden. Der Autor ist jederzeit bereit, sie Interessenten zur Verfügung zu stellen. (Adresse: Prof. Dr. *I. L. Kritschewsky*, Moskau, Sadowasamoteschnaja, Lichow Pereulok, Haus 2/12, Wohnung 5.)

(Aus dem Bakteriologischen Institute der Moskauer Medizinischen Hochschule [Direktor: Prof. *I. L. Kritschewsky*].)

Die pathologische Anatomie und Pathogenese der Salvarsanvergiftung.

Von
Prof. Dr. **I. L. Kritschewsky** und Dr. **K. A. von Friede.**

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Januar 1923.)

Die Pathogenese der Salvarsanschädigungen und Todesfälle beruht auf einer Veränderung des normalen Dispersionsgrades der Kolloide des Organismus. In einer ganzen Reihe von Untersuchungen hat einer von uns[1]) diese Lehre begründet, und es erübrigt sich, das Gesagte zu wiederholen.

Wir bringen die vier Grundlagen nur kurz in Erinnerung, welche die von uns verteidigte Theorie bestätigen: 1. Das Salvarsan verändert den Dispersionsgrad der Kolloide in vitro; 2. das Salvarsan verändert den Dispersionsgrad des Blutserums in vivo; 3. das klinische und makroanatomische Bild der Salvarsanvergiftung ist identisch mit demjenigen bei Anaphylaxie und anderen Prozessen, bei denen eine Störung des Dispersionsgrades der Organismuskolloide als festgestellt gelten kann, und 4. Salvarsantodesfälle kommen nicht vor, wenn man durch irgendein Mittel außerhalb des Versuchstierorganismus oder auch in ihm selbst solche Bedingungen schafft, die bei der Resorption des Salvarsans ihm seine physikalisch-chemische Aktivität nehmen und damit die Fähigkeit, den normalen Dispersionsgrad der Tierkolloide zu verändern.

Die Untersuchung eines von uns[2]) hat bewiesen, daß die Veränderung des Dispersionsgrades der Kolloide auch bei der Salvarsanintoxikation

[1]) *I. L. Kritschewsky*, Die Wirkung des Salvarsans auf Tierserum und Formelemente des Blutes in vitro. Biochem. Zeitschr. **126**. 1921; Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und des Todes bei Salvarsanvergiftungen. Wratschebnoje Djelo 1921, Nr. 21—26; Die Neutralisierung der toxischen Eigenschaften des Salvarsans in vitro und in vivo in Zusammenhang mit der Pathogenese der Salvarsanvergiftung. Wratschebnoje Obosrenije 1921.

[2]) *I. L. Kritschewsky* und *O. G. Birger*, Zur Lehre der cellularen und humoralen Theorie des „Koagulationsschockes". Wratschebnoje Obosrenije 1921.

nicht nur im Blute, sondern auch in den Zellen statt hat, daß die *Vergiftung* selbst als *Umsturz der physikalisch-chemischen Verhältnisse, hauptsächlich des Zellprotoplasmas anzusehen ist* und daß die Blutkolloide der erste Stoß der Substanz trifft und sie die Rolle eines Antitoxin-Puffers spielen, welcher je nach den zufälligen Bedingungen bald mit gutem Erfolg, bald erfolglos die Organzellen schützt. Diese Tatsachen, welche durch Paralleluntersuchungen verschiedener Krankheitserscheinungen, die als Resultat der Störung des normalen Dispersionsgrades anzusehen sind, festgestellt wurden, haben uns angeregt, durch histologische Untersuchungen das anatomische Substrat dieser Zellenveränderungen zu klären.

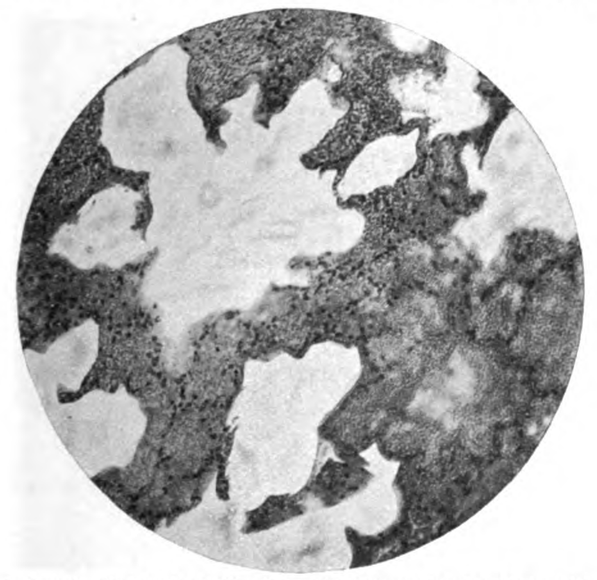


Abb. 1. Kaninchen 4. Tod nach 20 Minuten. Die Lungenalveolen sind gedehnt, in einigen sind die Scheidewände durch den Blut- oder Plasmaausfluß (Ödem) zerrissen.

Wir[1]) haben festgestellt, daß bei verschiedenen Formen des anaphylaktischen Schockes und ähnlichen Prozessen (Vergiftung mit Pepton und Cotyledonsaft) in den Zellen aller Organe des Körpers eine Veränderung der normalen Dispersion des Protoplasmas eintritt, welche sich in Eiweißentartung der parenchymatösen Organe, Koagulation der quergestreiften Muskulatur und in Chromatolyse und Achromatose der Ganglienzellen ausdrückt. Der Komplex dieser Prozesse in Zusammenhang mit den direkten Folgen gleicher Veränderungen im Gefäßendothelium (Hämorrhagien, Ödeme) erklärt die Todesursache.

[1]) *I. L. Kritschewsky* und *K. A. von Friede*, Zur Pathogenese des anaphylaktischen Schockes, dem letzteren verwandter und ähnlicher Erscheinungen. Wratschebnoje Obosrenije 1923.

Dieselben anatomischen Veränderungen waren auch bei der Salvarsanantoxikose, deren Pathogenese die gleiche wie bei den obengenannten Zuständen ist, zu erwarten. Das Ziel dieser Untersuchung bilden zwei Aufgaben: 1. Der histologische Nachweis, daß das anatomische Substrat der Zellenveränderung in der Tat eine Folge der Störung des normalen Dispersionsgrades der Organismuskolloide ist und, um im Falle der Bestätigung dieser Voraussetzung, unsere Theorie noch durch ein weiteres Argument zu stützen, 2. das Studium der pathologischen Histologie der Salvarsantoxikose, die noch wenig erforscht ist.

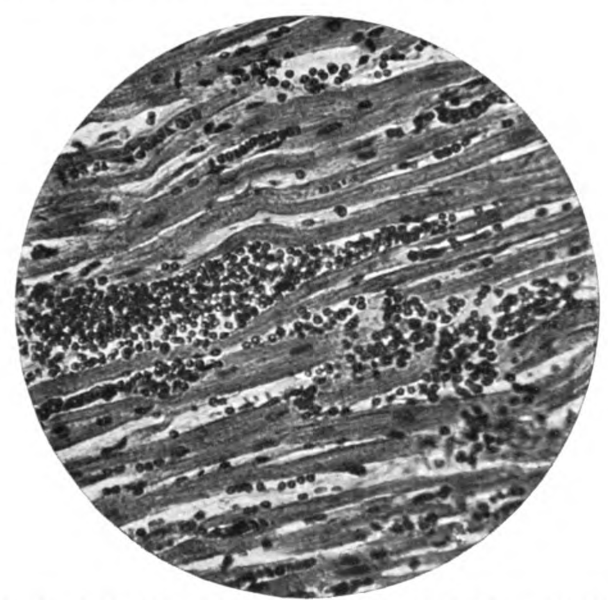


Abb. 2. Kaninchen 4. Tod nach 20 Minuten. Bluterguß in die Herzmuskulatur. Zwischen den Muskelfasern findet man eine größere oder kleinere Menge ausgeflossenen Blutes und ödematöser Flüssigkeit.

Unsere Vermutungen haben sich in vollstem Maße bestätigt. Die Untersuchung wurde gleichzeitig an Kaninchen und Meerschweinchen durchgeführt.

Gleich wie das Salvarsan in vitro eine sichtbare Veränderung des Dispersionsgrades erzeugt, so tritt auch in vivo in den Zellen des Tieres derselbe Prozeß ein, welcher in den Zellen der parenchymatösen Organe und in dem Herzmuskel als Protoplasmakoagulation (Eiweißdegeneration) — Abb. 3, 5 und 6 — in Erscheinung tritt, infolge Vermehrung des Dispersionsgrades, und in den Ganglienzellen als Chromatolyse und Achromatose — Abb. 11, 12, 13 — als Folge einer Verminderung des Dispersionsgrades. Endlich, als höchsten Grad der Protoplasmadestruktion,

beobachten wir eine Nekrose in den parenchymatösen Organen und einen Zerfall der Ganglienzellen, Abb. 6, 11, 12.

In einigen Fällen äußert sich die Störung der normalen Kolloiddispersion im Blutstrom in einer makroskopisch *sichtbaren* Thrombenbildung, in anderen Fällen können wir die eingetretene Dispersionsveränderung *nicht unmittelbar* wahrnehmen, sondern nur auf indirektem Wege, z. B. durch Komplementbestimmung, feststellen[1]). Auch in den Endothelzellen ist das erwähnte Phänomen *nicht direkt den Augen zugänglich,* und wir können auf die hier stattgehabte Zelldestruktion nur auf Grund der Veränderung ihrer Funktionseigenschaften schließen, welche sich in einer Durchlässigkeit für die Blutelemente, und zwar

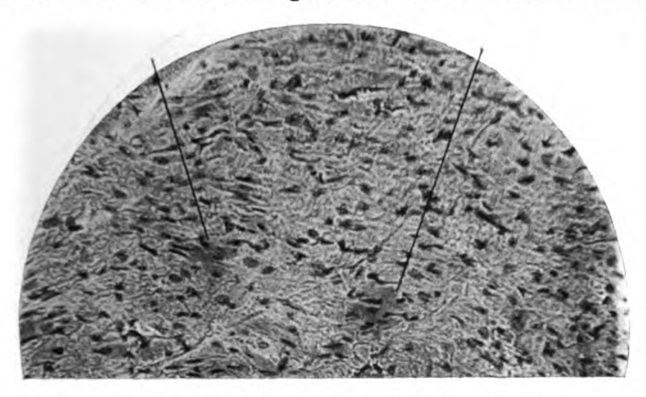


Abb. 3. **Meerschweinchen 18. Tod nach 50 Sekunden. Wachsartige Entartung der Herzmuskulatur. Zwischen den Muskelfasern, welche die Querstreifung verloren haben, laufen intensiv rosa und rot gefärbte Fasern, welche wachsartig entartet sind. Auf der Photographie sind sie mit einem Pfeil bezeichnet.**

sowohl die Zellen (Hämorrhagie) als das Plasma (Ödem) äußert. Abb. 1, 2, 4, 9, 10.

Der überaus schnelle Eintritt der anatomischen Veränderungen im ganzen Organismus kann nur durch physikalisch-chemische Prozesse erklärt werden. In unseren Experimenten betrug diese Zeit 1—4 Minuten, und auch bei jenen Tieren, welche nach der Salvarsaneinführung einige Stunden lebten, haben wir in dieser Beziehung keine Abweichungen beobachtet. Als unmittelbare Giftwirkung tritt schon einige Minuten nach der Einverleibung von Salvarsan eine Störung der physikalisch-chemischen Zellstruktur ein, der sich späterhin auch eine chemische Wirkung auf das Protoplasma anschließt, indem es zu fettiger Entartung kommt[2]).

---

[1]) *I. L. Kritschewsky,* Zur Pathogenese des anaphylaktischen Schockes. Journ. of infect. dis. 1918; — Zur Frage über die Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und des Todes durch Salvarsan. Loc. cit.

[2]) Diese Frage wird in unserem Institut untersucht.

Wir möchten hierbei auf die völlige Identität der Veränderungen bei Salvarsanvergiftung und bei allen krankhaften Prozessen infolge Dispersionsänderung der Organkolloide hinweisen. Der Vergleich der dieser Arbeit beigefügten Photogramme, mit den entsprechenden Belegen unserer Arbeit über Anaphylaxie[1]), muß unsere Schlußfolgerung bekräftigen.

Wir glauben, daß die früher von uns beigebrachten Beweise für die Begründung unserer Theorie, welche die Ursache aller Salvarsanschädigungen in der Veränderung des normalen Dispersionsgrades der Organismuskolloide sieht, ganz überzeugend sind und jetzt nur noch eine weitere Stütze dadurch erhalten, daß das anatomische Substrat der Störungen

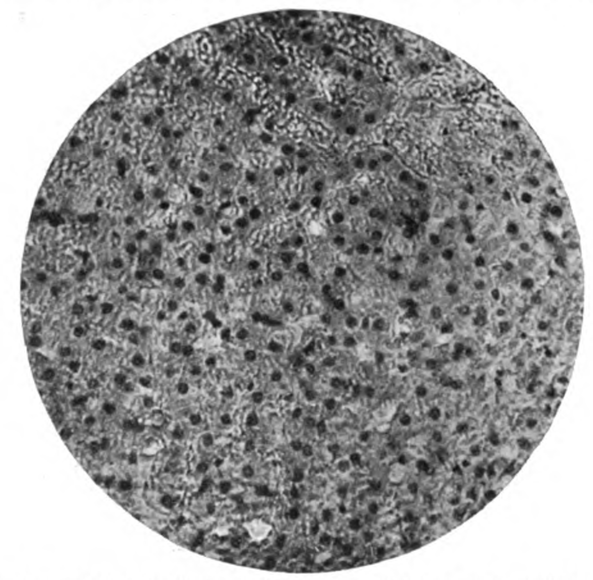


Abb. 4. Kaninchen 9. Tod nach 3 Minuten. Bluterguß in das Lebergewebe.

bei der Salvarsantoxikose zweifellos einen physikalisch-chemischen Charakter hat, und zwar entweder Vergrößerung des Aggregationsgrades der Dispersionsphase oder ihre Verminderung (Mikrophotogramme).

In den folgenden Untersuchungen werden wir zeigen, daß nicht nur Salvarsan, sondern auch eine ganze Reihe anderer Gifte unabhängig von ihrer Molekulargröße und Struktur den normalen Dispersionsgrad im Organismus verändert, wobei dieselben anatomischen Veränderungen auftreten.

Den ersten Teil unserer Untersuchung, den Beweis, daß das Salvarsan nicht nur in vitro, sondern auch in vivo eine Störung des physikalisch-chemischen Zustandes des Organismus hervorruft, können wir als erfüllt betrachten.

---

[1]) *Kritschewsky* und *Friede*, l. c.

Wenn wir jetzt zur Beschreibung der pathologischen Histologie der Salvarsantoxikose übergehen, so müssen wir darauf aufmerksam machen, daß für diesen Zweck die Zahl unserer Fälle nicht ganz genügt, weil individuelle Verschiedenheiten, wie leicht aus unserem Materiale zu ersehen ist, recht ausgeprägt sind. Um ein vollständiges Bild der pathologischen Histologie dieser Vergiftung zu entwerfen, muß das Material zahlreicher als bei uns sein. Wir glauben jedoch, den Grundcharakter der anatomischen Veränderungen mit genügender Sicherheit festgestellt zu haben.

Was die Literatur dieser Spezialfrage anbelangt, so umfaßt sie bis zur ersten Hälfte des Jahres 1914 nur wenige Artikel. *Kochmann*[1]) fand bei Kaninchen, nach intravenöser Injektion von 100 mg 2—3,5 proz. Salvarsanlösung auf 1 kg, Blut-

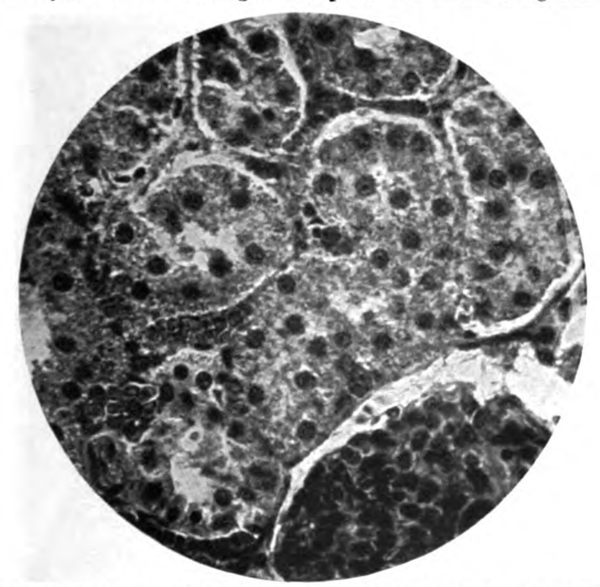


Abb. 5. Meerschweinchen 18. Tod nach 50 Sekunden. Eiweißentartung des Lebergewebes.

ergüsse und Schädigung der Nieren. Bei den Tieren, welche nach Injektion von 200 mg pro kg schnell zugrunde gingen, fanden sich keine Veränderungen. *Marschalko* und *Veszpremi*[2]) fanden bei der Sektion eines Kranken (4 × 24 Stunden nach der Infusion) punktförmige Hämorrhagien und größere Blutextravasate in verschiedenen Gebieten des Gehirnes, hyaline Thrombose in den Capillaren und Stasen in den größeren Gefäßen, in einigen Gefäßen parietale Thromben; in den übrigen Organen nur stärkste Hyperämie. Bei Kaninchen, welche an Salvarsanvergiftung zugrunde gingen, wurden dieselben Bilder gefunden: Stase, Hämorrhagien und hyaline Thromben. *Doinikow*[3]) fand bei Kaninchen, welche an toxischen Salvarsandosen nach einigen oder 12—18 Stunden zugrunde gingen, ungefähr dieselben Veränderungen wie die vorigen Autoren, d. h. Hyperämie und Hämorrhagien im Gehirne, aber keine Thromben.

[1]) *Kochmann*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 1.
[2]) *Marschalko* und *Veszpremi*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 26.
[3]) *Dojnikow*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 15.

Das sind die anatomischen Veränderungen, welche am Sektions- und Experimentalmateriale festgestellt worden sind. Die *allgemeine Charakteristik der* pathologisch-anatomischen *Prozesse* bei der Salvarsan-

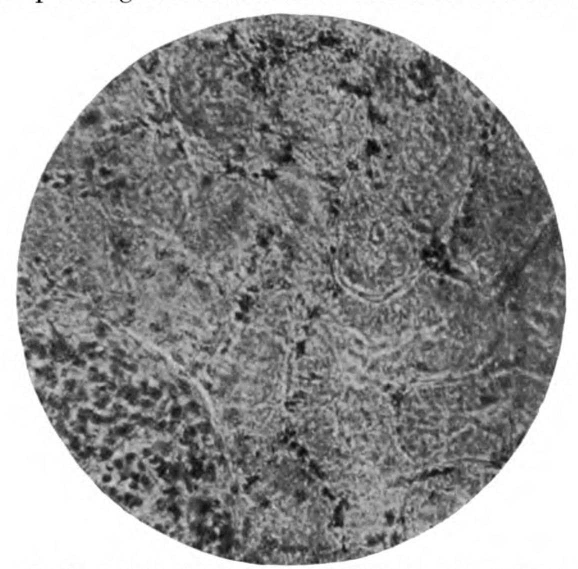


Abb. 6. Kaninchen 32. Tod nach 10 Minuten. Nierennekrose.

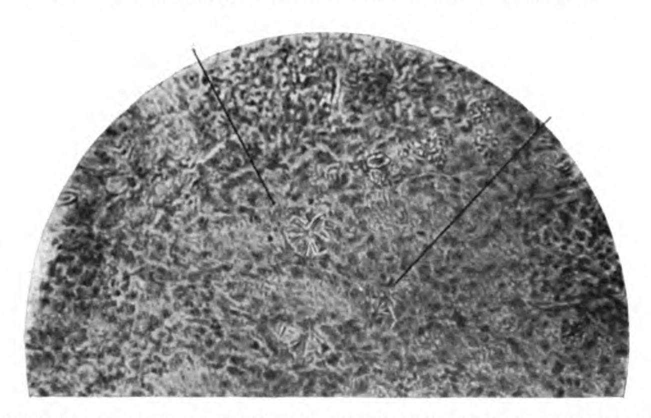


Abb. 7. Kaninchen 99. Tod nach 24 Stunden. Die Niere: In dem Lumen der Kanälchen finden sich Krystalle, eines von den Salvarsanderivaten (mit einem Pfeil bezeichnet) stammend.

vergiftung ist von uns genügend dargelegt worden, und wir werden hier jetzt die Veränderungen in den einzelnen Organen[1]) näher beschreiben.

[1]) Die Autopsie wurde unmittelbar nach dem Tode ausgeführt und die Präparate in 10proz. Formalinlösung und *Müllers* Flüssigkeit fixiert; Einbettung in konzentriertem Kollodium; Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Färbung der Ganglienzellen: Die Schnitte bleiben in gesättigter, wässeriger Tioninlösung 1 bis

Die Lungen. Bei Kaninchen und Meerschweinchen ist das Bild der Veränderungen identisch. Während in den übrigen Organen die ana-

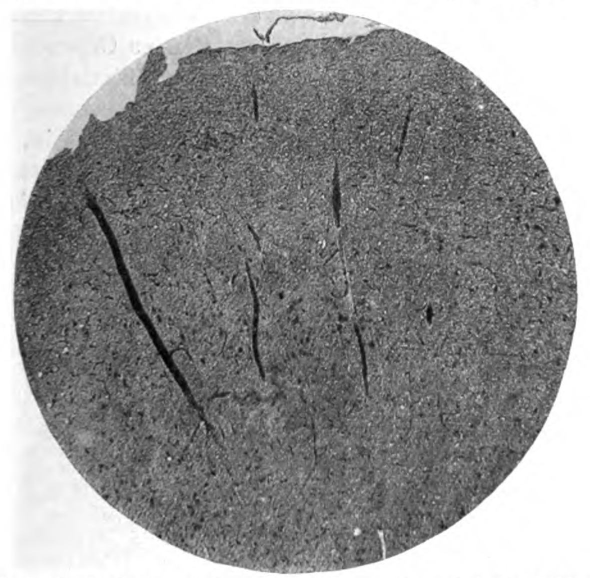


Abb. 8. Kaninchen 32. Tod nach 10 Minuten. Hyperämie des Gehirnes.

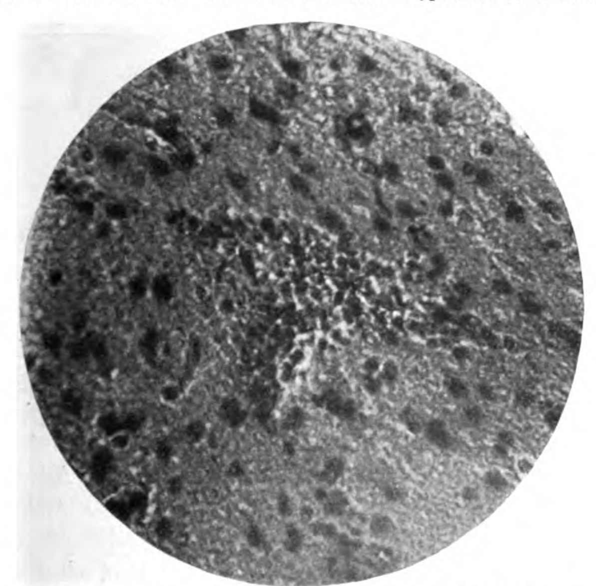


Abb. 9. Kaninchen 32. Tod nach 10 Minuten. Bluterguß in der Medulla oblongata.

5 Minuten, werden in 95° Spiritus, absolutem Alkohol differenziert, bis die weiße Substanz entfärbt wird und die graue blau hervortritt; endlich Öl, Xylol, Balsam.

tomischen Veränderungen sehr verschieden stark ausgeprägt sind, treten die Gewebsstörungen in den Lungen immer mit größter Intensität hervor. Diese Tatsache muß offenbar dadurch erklärt werden, daß die Lungen bei der intravenösen Injektion als erstes Organ von der Giftwirkung in maximaler Konzentration und größter Menge getroffen werden.

Makroskopisch können die Lungen so vergrößert sein, daß sie die ganze Brusthöhle ausfüllen und bei der Eröffnung des Brustkastens nicht kollabieren, ähnlich dem *Auer-Lewi*schen Phänomen bei Anaphylaxie; in anderen Fällen sind die Lungen kollabiert. Ihre Oberfläche ist ent-



Abb. 10. Kaninchen 32. Tod nach 10 Minuten. Blutung im Zentralkanal der Medulla oblongata.

weder buntfleckig, marmorartig wegen der zahlreichen Hämorrhagien auf der Oberfläche, oder gleichmäßig rosa gefärbt. In den Gefäßen finden sich manchmal Thromben und in den vergrößerten Lungen auch schaumige blutfarbige Flüssigkeit.

In Übereinstimmung damit fanden wir bei der mikroskopischen Untersuchung[1]) der vergrößerten Lungen eine starke Hyperämie der Gefäße sämtlicher Kaliber. In den großen Gefäßen kann die Adventitia stark aufgelockert und mit Blutplasma und ödematöser Flüssigkeit durchtränkt sein. Auf Grund der physikalisch-chemischen Endotheliendestruktion, welche wir oben hervorgehoben haben, sind die Alveolen mit Blutplasma (Ödem) (Abb. 1), oder mit Blut angefüllt, wodurch

[1]) Ein Lungenteil wurde unmittelbar in 10% Formalin fixiert, der andere nach vorhergehendem Kochen in siedendem Wasser.

sich die makroskopische Vergrößerung der Lungen und das Austreten von schaumiger Flüssigkeit beim Einschneiden erklärt. Die Menge der ödematösen Flüssigkeit oder des Blutes kann so groß sein, daß die Alveolarwände dieser Spannung nicht standhalten und reißen, so daß es zur Bildung ausgedehnter Höhlen kommt (Abb. 1). Die Bronchialschleimhaut erscheint häufig, sowohl bei Kaninchen wie Meerschweinchen stark gefältelt und bietet dabei der Luft nur einen engen Durchgang; das Bronchiallumen kann mit ödematöser Flüssigkeit, mit Blut und desquamierten Zellen verstopft sein.

Das Herz. Bei den zu diesen Versuchen benutzten Tieren fanden sich

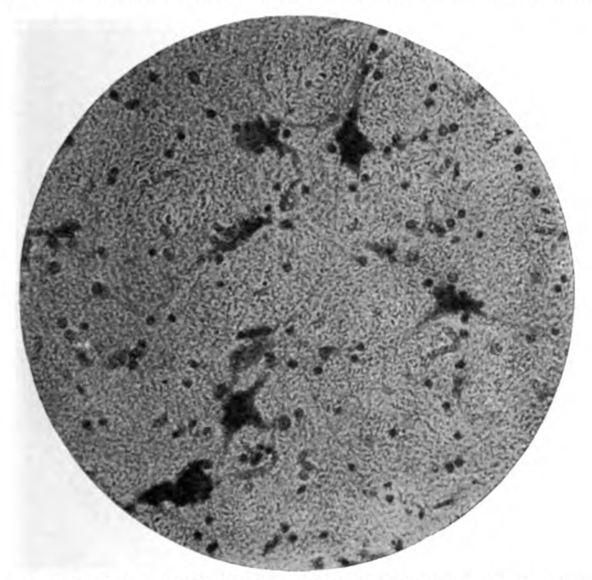


Abb. 11. Kaninchen 4. Tod nach 20 Minuten. Medulla oblongata. Die Ganglienzellen sind im Zustande der Achromatose, Chromatolyse, Neuronophagie.

stets Thromben im Herzen, den großen Venen und Arterien. Auf Grund unserer früheren zahlreichen Tierversuche[1]), konnten wir aber feststellen, daß vitale Thromben häufig auch fehlen können. Die durch die Blutergüsse hervorgerufenen Veränderungen der Herzmuskulatur können bald sehr ausgedehnt sein (Abb. 2), bald klein und herdweise auftreten und endlich ganz fehlen.

Dem Lungenödem entsprechend kann der Herzmuskel ödematös sein. Manchmal bleibt die Struktur der Muskelfaser auch bei stärksten Hämorrhagien unverändert, aber meist ruft das Salvarsan Koagulation (Verminderung des Dispersionsgrades der Kolloide) der Querstreifensubstanz des Muskels, bald in der ganzen Herzmasse, bald nesterweise

[1]) *I. L. Kritschewsky,* loc. cit.

hervor. Die Koagulation äußert sich hauptsächlich im Verschwinden der Querstreifung, manchmal in scholligem Zerfalle oder Wachsentartung. Im letzteren Falle kommen zwischen den Muskelfasern, welche eine gewöhnliche Eosinfärbung haben, Fasern oder auch Faserteile vor, welche nicht hellrosa, sondern intensiv rosa oder auch rot gefärbt sind (Abb. 3). Diese Erscheinung ist eine Eigenschaft einer ganzen Reihe von Kolloidsubstanzen, welche bei verschiedenem Dispersionsgrade verschiedene Färbung annehmen und dementsprechend nimmt auch die Muskulatur je nach der Veränderung des Dispersionsgrades eine verschiedene Eosinfärbung an. Wir haben also in dieser Erscheinung einen Beweis der physikalisch-chemischen Natur der hier eingetretenen Veränderungen.

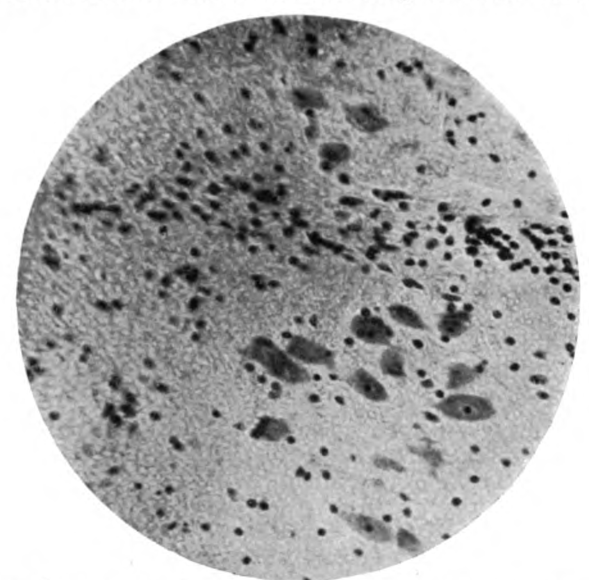


Abb. 12. Meerschweinchen 10. Tod nach 4 Minuten. Medulla oblongata. Die Ganglienzellen sind im Zustande der Chromatolyse, teilweise der Achromatose. Neuronophagie.

Die Leber erscheint makroskopisch wie die meisten Organe der Bauchhöhle blutüberfüllt. Beim Mikroskopieren sahen wir mit einer einzigen Ausnahme stets Hyperämie und Hämorrhagien, bald herdweise, bald ausgedehnt, manchmal mit völligster Gewebszerstörung (Abb. 4).

Außerordentlich oft wird scharf ausgeprägte Eiweißentartung der Zellen beobachtet, welche einer echten Gerinnung (Koagulation) des Eiweißprotoplasmas entspricht. Oft beobachtet man eine pralle Spannung der Gallenblase, welche mit reichlichem Sekret angefüllt ist.

Die Nieren. In den Nieren sind die Veränderungen die gleichen wie in der Leber. Meist ist die Niere hyperämisch. Bei der mikroskopischen Untersuchung finden wir Hyperämie und Blutergüsse, obwohl die Hä-

morrhagien niemals von solchen Zerstörungen, wie im Lebergewebe, begleitet werden.

Die Zellveränderungen treten außerordentlich scharf als Eiweißentartung verschiedenen Grades (Abb. 5), hervor. Als äußersten Ausdruck des erwähnten Prozesses sehen wir Nekrose, welche bald einzelne Zellen der gewundenen Kanäle, bald ganze Teile derselben ergreift (Abb. 6). Diese Veränderungen treten in einem Zeitraum von 4—10 Min. ein, worauf *in der Literatur noch nicht hingewiesen worden ist;* dasselbe gilt auch von der Eiweißentartung.

Als Ausdruck der hier eintretenden Störungen in der Integrität der Gefäßwände und vielleicht den Drüsenelementen, beobachtet man ein



Abb. 13. Kaninchen 60. Tod nach 8 Stunden. Medulla oblongata. Die Ganglienzellen im Zustande der Achromatose. Neuronophagie.

Eiweißtranssudat in den Kanälen, welches das Lumen der gewundenen und der Sammelkanäle buchstäblich verstopft. In einigen Fällen ist das Kanallumen mit Salvarsan oder mit einem seiner Umwandlungsprodukte ausgefüllt (Abb. 7).

Bei den Meerschweinchen sahen wir eine Epithelaufblähung entweder mit oder ohne Eiweißentartung. Das Endothel (der Knäuel) ist auch angeschwollen und die Spalte zwischen den beiden Blättchen der *Baumann*schen Hülle fehlt immer.

Die Nebennieren sind entweder normal oder hyperämisch und mit Hämorrhagien durchsetzt[1]).

[1]) Auf uns hat es den Eindruck gemacht, daß man in diesem Organ, ebenso wie bei den anderen auf einzelnen Schnitten immer Gefäßveränderungen finden kann.

Magen- und Darmkanal. Im Magen wurden keine Veränderungen gefunden. Der Darmkanal ist meist auch normal. In einigen Fällen ist der Darmkanal hyperämisch, und es finden sich Hämorrhagien, manchmal auch Nekrose des Deck- und Drüsenepithels.

Das zentrale Nervensystem. Da die bedrohlichen Erscheinungen der Salvarsanvergiftung überwiegend von seiten des Nervensystems auftreten, so sind in der Literatur hauptsächlich die Veränderungen im Zentralnervensystem untersucht worden. In bezug auf die Gefäßerscheinungen können wir die Mitteilungen der zitierten Autoren bestätigen: Hyperämie verschiedener Teile der Hirnsubstanz (Abb. 8), der Hirnhäute, des Plexus choroideus, Hämorrhagien in verschiedenen Hirnabteilungen (Abb. 9) und im Canalis centralis (Abb. 10). Ebenso wie *Doinikow* haben wir Thromben nicht entdeckt, auch wenn das Tier bis 20 Stunden am Leben blieb; was die Stasen anbelangt, so haben wir letztere oft gefunden, ebenso wie in den parenchymatösen Organen. Uns setzte außerordentlich in Erstaunen, daß die vorherigen Untersucher jene tiefgreifenden Veränderungen der Ganglienzellen, welche das Salvarsan bereits nach 1—10 Min. hervorruft, nicht bemerkt haben. Chromatolyse (Abb. 13), welche oft alle Zellen ohne Ausnahme befällt, Achromatose (Abb. 11, 12), Vakuolisierung, Zellkanalisation, das sind die anatomischen Zellveränderungen, welche die Salvarsantoxikose charakterisieren. Hierbei muß die in quantitativer und qualitativer Beziehung außerordentlich intensive phagocytäre Reaktion von seiten der Gliazellen hervorgehoben werden (Abb. 11, 12).

Auf Grund unserer Untersuchungen müssen wir somit trotz des innigen Zusammenhanges aller Organveränderungen, doch eine große Mannigfaltigkeit im pathologisch-anatomischen Bilde der Salvarsanvergiftung feststellen.

Zum Schluß noch einige Worte über die anatomischen Veränderungen und den Eintritt des Todes.

In Fällen, in denen sich die physikalisch-chemischen Kolloidveränderungen in so tiefgreifenden Störungen, wie Thrombenbildung in der Herzhöhle und den großen Gefäßen, Blutergüssen und Ödem der Lungen, des Herzmuskels und der Nebennieren und im Gehirn und seinen lebenswichtigen Zentren, äußern oder zu so schweren Gewebsveränderungen führen, wie Nekrose der parenchymatösen Organe, Gerinnung der Muskelsubstanz, ausgedehnte Achromatose und Phagocytierung der Ganglienzellen durch Neurophagen, ist der Zusammenhang zwischen dem Eintritt des Todes und den pathologisch-anatomischen Organveränderungen ohne weiteres klar. Da sich nun in unseren Fällen die oben genannten Erscheinungen meist in Kombination miteinander fanden, so kann auch hier die Erklärung sowohl der Todesursache als auch der Vergiftungserscheinungen, keine Schwierigkeiten bieten.

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Berlin [Direktor: Professor Dr. *G. Arndt*].)

Beitrag zur Kenntnis der präcarcinomatösen Alteration bei pigmentierten Naevi.

Von

Dr. med. **Marie Kaufmann-Wolf,**

Assistentin der Poliklinik[1]).

(Eingegangen am 20. September 1922.)

Bildungsanomalien führen einerseits häufig zur Entstehung von *Naevi* und begünstigen andererseits nach Anschauung maßgebender Autoren die Entstehung von *Carcinomen*. Möglicherweise sind sie überhaupt eine conditio sine qua non der Krebsentstehung. Nach *Meirowski* sind die Naevi durch Erbeinheiten, Gene, im Keime angelegt und finden in der Phylogenese der Menschen ihre Erklärung. Auch *Ribbert* greift neuerdings zur Erklärung der Geschwulstgenese auf Keimanomalien zurück, die der Menschheit von Anbeginn anhaften und sich als regressive Merkmale im Sinne *Mendels* erblich übertragen sollen.

Bei den *Carcinomen* herrscht hinsichtlich der histogenetischen Vorgänge, der formalen Genese, insofern Übereinstimmung, als allgemein anerkannt wird, daß die Krebszelle in ununterbrochener Generationsfolge von proliferierten Epithelzellen abstammt (*Orth*).

Bei den *Naevuszellen* dagegen ist weder ihre *epitheliale* noch ihre *endotheliale* Abkunft bislang ganz überzeugend, jeden Zweifel ausschließend, dargetan. Vielleicht dürfte die *Bloch*sche Dopareaktion (Dioxyphenylalanin) berufen sein, die Entscheidung zugunsten der epithelialen Theorie für alle oder einen Teil der Fälle zu erbringen. Denn nach *Bloch* geben nicht nur die Epidermiszellen, sondern auch die Zellen des Naevus pigmentosus eine positive Dopareaktion, während dieselbe den pigmentierten Cutiszellen fehlen soll. Zwischen *Unna* und *Ribbert*, den markantesten Vertretern der Theorie der epithelialen bzw. endothelialen Abstammung der Naevuszellen, ist bislang noch keine Einigung erzielt. Bedeutungsvoll ist immerhin, daß namhafte Pathologen (*Orth*, *Marchand*, *Lubarsch*) sich im Laufe der

[1]) Die seither verstorbene hochverdiente Verfasserin hat leider die letzte Hand an die vorliegende Arbeit nicht mehr legen können. Wir erfüllen aber sehr gern die Ehrenpflicht, dieses nachgelassene Werk unseren Lesern zu übergeben.

Zeit uneingeschränkt oder mit gewissen Vorbehalten auf *Unnas* Seite gestellt haben. Wieder andere Autoren nehmen einen vermittelnden Standpunkt ein, sie ziehen eine zwiefache Entstehungsmöglichkeit in Betracht, und für sie ist bei jedem Naevus die Frage von neuem zu entscheiden: Ist dieser Naevus epithelialer oder endothelialer Abstammung? (*Laraß*, *Wieting* und *Hamdi*, *Herxheimer* und *Bornemann* u. a.) Nach *Hoffmann* und *Frieboes* kann vielleicht der alte Streit zwischen den Anhängern der *Unna*schen Theorie und denjenigen, welche die Ähnlichkeit der Naevuszellen mit mesodermalen Zellen betonen, durch die Annahme geschlichtet werden, daß sich in der Epidermis schon ganz frühzeitig gewisse wanderungsfähige und in bezug auf ihre Gestalt veränderungsfähige, den *Langerhans*schen Dendritenzellen entsprechende Zellen differenzieren, die auch die Mutterzellen der Naevuszellen sein sollen. Neuerdings trägt *Frieboes* ganz eigenartige, vieles Altgewohnte umstürzende Anschauungen vor: „Das Deckepithel ist nicht ein rein ektodermales Gebilde, sondern ein aus 2 Keimblättern aufgebautes Organ. Das dem Deckepithel entsprechende Hautorgan besteht aus einem bindegewebigen, mit dem subepithelialen Bindegewebe kontinuierlich zusammenhängenden Epithelfasergerüst (Bindegewebskonzellium) und einem epithelialen Protoplasten mit seinen Kernen (epitheliales Konzellium), die vollkommen ineinander verwoben sind. Die Naevuszellen stammen nach *Frieboes* aus dem Organ, das das Deckepithel darstellt. Sie sind aber keine Epithelzellen im eigentlichen Sinne. Sie sind identisch mit unphysiologisch weiter entwickelten, aus Zellverbänden des Deckepithels ausgeschiedenen Epithelfasermutterzellen. Diese liegen normalerweise als reich verzweigte, besonders geartete, von den Basalzellen sich durch ihre schlankere Form unterscheidende Zellen in der Basalzellenreihe. Diese originelle Anschauung *Frieboes'* hat gewisse Beziehungen zu *Kromayers* Lehre, der bekanntlich bei den Naevuszellen im postfötalen Leben eine Metaplasie von Epithelzellen in Bindegewebszellen annimmt (Desmoplasie). Erst auf Grund sehr eingehender Studien wird es möglich sein, zu dieser ganz neuen Darstellung von *Frieboes* Stellung zu nehmen.

Das Für und Gegen in diesem wissenschaftlichen Kampfe und die Entwicklung der verschiedenen Anschauungen ist so häufig erschöpfend dargestellt worden, daß ein Hinweis auf die Abhandlungen von *Abesser*, *Delbanco*, *Dalla Favera*, *Fox*, *Judalewitsch*, *Laraß*, *Loewenbach*. *Pianese*, *Riecke* und *Scheuber* genügen dürfte. Alle diese genannten Autoren bringen eingehende historische Überblicke über die Entwicklung und den derzeitigen Stand der Naevusfrage.

Der raschen Orientierung halber gebe ich eine sehr übersichtliche Zusammenstellung von *Dalla Favera* wieder:

1. *Die Naevuszellen stammen von der Epidermis ab.*

(*Unna, Delbanco, Kromayer, Hodara, Tailhefer, Scheuber, Audry, Marchand, Gilchrist, Foster, Waelsch, Whitfield, Schalek, Ravogli, Hermann, Judalewitsch, Abesser, Laraß, Krompecher, Migliorini, Kyrle.*)

2. *Sie sind mesodermaler Herkunft und zwar:*
   a) *Sie sind als junge Bindegewebszellen aufzufassen* (*Simon, Virchow, Respighi, Pini, Riecke*).
   b) *Sie gehen aus einer Wucherung der Endothelien der Lymphgefäße hervor* (*Recklinghausen, Green, Lubarsch, Bauer, Herxheimer, Loetsch, Johnston*).
   c) *Sie stammen von den Endothelien und Perithelien der Blutgefäße ab* (*Demiéville, Bogulinubska, Pick, Jadassohn, Loewenbach*; eine Mitbeteiligung der Blutgefäßendothelien an der Wucherung nehmen auch *Heinz und Johnston* an).
   d) *Sie stammen von den Scheiden der Nervenfasern* (*Soldan*).
3. *Sie sind eine bestimmt charakterisierte Zellart. Chromatophoren* (*Ribbert*).

Für mich liegt keine Berechtigung und auch mit Rücksicht auf das hier zu behandelnde Thema kein zwingender Grund vor, zu dieser Streitfrage prinzipiell Stellung zu nehmen. Muttermäler von Föten, Neugeborenen oder auch nur ganz frisch entstandene Naevi Erwachsener haben mir zur Untersuchung nicht vorgelegen. Ich sehe zunächst ganz davon ab, ob überhaupt die Möglichkeit besteht, was mit Fug und Recht bezweifelt werden kann, in, wenn auch erst kürzlich entstandenen, aber bereits klinisch gut ausgebildeten Naevi überhaupt noch primäre, genetische und nicht nur gewöhnliche Wachstumsvorgänge, Vergrößerungen, Vermehrungen vorgebildeter Zellen anzutreffen. Lassen wir diese Frage zunächst also auf sich beruhen, jedenfalls wird man folgende Behauptung aufstellen dürfen: *In allen denjenigen Fällen, in denen Jahre und Jahrzehnte lang bestehende, teils sogar bereits carcinomatös entartete Naevi als Unterlage und Ausgangsmaterial für entwicklungsgeschichtliche Studien gedient haben, erscheint die Voraussetzung, hier ursprüngliche, primäre Entwicklungsvorgänge, wenn auch bei einem von Haus aus pathologischen Gebilde, vor sich zu haben, a priori so wenig wahrscheinlich, daß die Schlußfolgerungen zum mindesten mit der größten Skepsis, wenn nicht mit einer strikten Ablehnung aufgenommen zu werden verdienen. Unter allen Umständen erscheint der Gedanke naheliegender, ungezwungener und berechtigter, daß, falls alte, klinisch zu sekundären Veränderungen neigende Naevi oder auch solche, die keine subjektiv oder objektiv wahrnehmbaren Veränderungen erkennen lassen, und selbst neu entstandene Naevi alter Leute, wenn diese bei einer histologischen Untersuchung abnorme Proliferationsvorgänge des Epithels aufweisen, daß gesteigerte Wachstumsvorgänge bzw. alterative oder degenerative Prozesse in erster Linie in Betracht zu ziehen sind.*

Es sei noch kurz, weil doch verschiedentlich darauf zurückgegriffen werden muß, auf die Anschauung bezüglich der *kausalen Ätiologie* und auf das *klinische Verhalten* der Naevi eingegangen. Die verschiedenen

Formen der Naevi bleiben dabei unberücksichtigt. Mit *Jadassohn* wird man sagen dürfen, daß das wesentlichste ätiologische Moment, die kongenitale Anlage, nicht zweifelhaft ist. Liest man die verschiedenen Definitionen der Autoren, so stößt man immer und immer wieder auf Wendungen, die der gleichen Auffassung Ausdruck geben, wie: fötale Anlage, in der Anlage des Körpers vorgebildete Geschwulst, angeborene oder hereditär veranlagte Mißbildungen, keimplasmatisch bedingte Anomalien usw. *Meirowski* hat neuerdings alle Theorien der kausalen Naevusgenese eingehend erörtert. Stellt man sich die Überschriften der einzelnen Kapitel zusammen, so kann man sich, da es sich ja meist um bekannte Dinge handelt, rasch wieder alle im Laufe der Zeit aufgetauchten Vorstellungen vergegenwärtigen.

Wir halten also daran fest, daß das Wort Naevus einen ätiologisch-klinischen Begriff darstellt und daß die Naevi, einerlei ob sie auf phylogenetisch oder ontogenetisch bedingte Entwicklungsstörungen zurückzuführen sind, jedenfalls vor dem extrauterinen Leben entstehen bzw. angelegt werden. Bei Neugeborenen müssen, wie man sich leicht überzeugen kann und schon *Hebra* unter ausdrücklicher Berufung auf seine große Erfahrung gesagt hat, die pigmentierten Naevi relativ recht selten sein. *Jadassohn* findet ebenfalls, daß die meisten Muttermäler sich erst im extrauterinen Leben, und zwar besonders bis zur vollendeten körperlichen Entwicklung, in manchen Fällen aber auch wesentlich später entwickeln (Naevi tardifs). *Hugues* fand unter 65 im Alter von 8 Monaten bis 1 Jahr stehenden Kindern nur 5, welche keine Naevi aufwiesen, was also oft auf eine bald nach der Geburt einsetzende Entwicklung der Naevi schließen läßt.

Während frühere Autoren (z. B. *Wedl*) annahmen, daß die angeborenen Naevi stets in ihrem Zustande verharren, ohne an Volumen zu- oder abzunehmen, weiß man heute, daß sie zu wachsen pflegen, entweder parallel mit dem Wachstum der Hautdecke oder aber auch, daß sie ein selbständiges Wachstum aufweisen können (*Jadassohn*). Bezüglich der Naevi tardifs herrscht heute völlige Einigkeit darüber, daß sie bereits *vor der Geburt in ihrer Anlage vorhanden waren* und, wie *Jadassohn* es ausdrückt, in ihrer ganzen Wesenheit den eigentlich kongenitalen vollständig gleich sind. Sie tragen nur die Tendenz in sich, erst zu einer späteren Zeit zu klinischer Sichtbarkeit heranzuwachsen (analog den fötalen Haar- und Zahnanlagen). Das deckt sich etwa mit der alten *Cohnheim*schen Lehre, daß diese Keime morphologisch nicht differenziert zu sein brauchen, aber sie müssen die immanente Potenz haben, zu einer bestimmten Zeit sich zu entwickeln.

Die naevogenen Neubildungen sind folgerichtigerweise für die Anhänger der Theorie der endothelialen Natur der Naevuszellen Sarkome und für die Anhänger der epithelialen Theorie eo ipso Carcinome.

Nur ein Teil der Fälle wird von den Autoren als aus den Naevuszellen entstandene Geschwülste angesprochen (indirekte Carcinombildung), während bei anderen Fällen die direkte Carcinombildung, die Entstehung der Tumorzellen aus dem Naevusepithel beschrieben wird. Wenn nun auch *Ribbert* und die Autoren, die seine Anschauungen bezüglich der bindegeweblichen Natur der Naevuszellen teilen, die naevogenen Tumoren in der Regel als Sarkome ansprechen, so betonen sie doch ausdrücklich die Möglichkeit der direkten Carcinombildung, d. h. also, sie gestehen zu, daß gelegentlich auch aus dem Epithel eines Naevus ein Carcinom hervorgehen kann (*Bauer*, *Löwenwach*, *Riecke*, *Ribbert*, *Laraß*). Daher verpflichtet die Mitteilung einiger direkt aus dem Epithel entstandener naevogener Carcinome, da ihr Vorkommen ja allgemein anerkannt ist, auch hier zu keiner prinzipiellen Stellungnahme hinsichtlich der Genese der Naevuszellen, wie sie auch andererseits nach dieser Richtung hin keine verallgemeinernden Schlüsse gestattet. Es kann hier schon darauf hingewiesen werden, daß, wie aus den Mitteilungen von *Laraß* und besonders von *Fox* hervorgeht, die beiden Prozesse, einerseits die Bildung der Naevuszellen aus dem Epithel und andererseits die Bildung der Carcinomzellen aus dem Epithel, so gleichartig verlaufen sollen, daß eine Entscheidung nach *Fox* aus den Zellnestern allein nicht möglich ist, daß nur das Studium des ganzen Präparates die Bestimmung, welcher Prozeß vorliegt, ermöglicht.

Gegenüber den *pigmentierten Neubildungen*, um die es sich hier ausschließlich handelt, vertritt nur *Ribbert* noch einen ganz besonderen, eigenen Standpunkt, für ihn sind alle *Melanome Chromatophorome*. Das will sagen: *Pigmentzellengeschwülste*, die ausschließlich durch Wucherung bindegewebiger Chromatophoren entstanden sind. Diese, wie man nicht leugnen kann, einheitliche, aber doch sehr dogmatische Lehre, in den Zellen aller Melanome nur Elemente der gleichen Herkunft gelten zu lassen, hat, soweit ich sehe, kaum Zustimmung gefunden. Ausdrücklich dagegen haben sich *Marchand* und *Lubarsch* ausgesprochen, letzterer durch seinen Schüler *Laraß*. Bei Verfolgung des *Ribbert*schen Gedankens gerät man meines Erachtens in eine Sackgasse. Er anerkennt die Fähigkeit der Epithelzellen, sowohl krebsig zu entarten als auch Pigment zu bilden. Für die pigmentierten Epithelzellen müßte dann die krebsige Entartung ausgeschlossen sein, oder sie müßte hierbei die Funktion der Pigmentbildung einbüßen. Ebensowenig wird man nach dem heutigen Stande unseres Wissens die entgegengesetzte Ansicht *Abessers*, alle Chromatophoren seien epithelialer Natur, akzeptieren können. Auch *Dalla Favera* spricht sich entschieden hiergegen aus. Ob dem Verhalten der Dopareaktion hier eine entscheidende Rolle zufällt, ist noch, wie erwähnt, unbestimmt, so z. B. vertritt *Meirowski* entgegen der Meinung *Blochs* die Anschauung, daß

eine autogene Pigmententstehung in der Cutis, weil in den Cutispigmentzellen die Dopareaktion negativ sei, nicht geleugnet zu werden brauche; daß einfach ein andersartiger Farbstoff und ein anderer Mechanismus des Entstehens vorliegen.

Fraglos stellt ein Carcinom ein *Endstadium* morphologischer, an dem Epithel- und sekundär auch an dem Bindegewebe sich abspielender Vorgänge dar (*Orth*), dem also logischerweise andere Prozesse vorausgegangen sein müssen. Alle diese mehr oder minder unklaren, unerforschten, jedenfalls auch verschiedenartigen und verschiedenwertigen Prozesse pflegen nichts präjuzierend als *präcarcinomatös* bezeichnet zu werden. Zumeist wird die Existenz präcarcinomatöser Umwandlung mehr aus *anamnestisch-klinischen* Angaben und Beobachtungen erschlossen, als exakt *histologisch* nachgewiesen. Das kann nicht wundernehmen. Nur selten wird es erlaubt sein, etwas auf Grund der histologischen Untersuchung mit Sicherheit als präcarcinamatöse Bildung anzusprechen. Gerade solche Zwischenstadien zwischen normalen und klassifizierbaren pathologischen Prozessen sind ja ganz besonders schwierig zu deuten und lassen der subjektiven Auffassung einen sehr weiten Spielraum.

Die Häufigkeit klinisch wahrnehmbarer präcarcinomatöser Veränderungen spiegelt sich für eine bestimmte Carcinomgruppe wenigstens in dem zusammenfassenden Urteil *von Bergmann*s wieder: „Primäre Carcinome der Extremitäten ohne vorausgegangene Störungen der Haut gibt es nicht.“ Oder in den Zahlen *von Brunn*s, der unter 368 Fällen von primären Krebsen der Extremitäten 320 mal sichere vorausgegangene Veränderungen fand. Da es sich hierbei nicht um einheitliche gleichartige Störungen handelt, muß naturgemäß auch ihre Bewertung ganz außerordentlich verschieden sein. Bald wird man einen Zusammenhang zwischen primärer Veränderung und sekundärer Tumorbildung nicht ganz in Abrede zu stellen wagen, bald wird man bei vorliegender Krebsbildung nach ganz bestimmten primären Veränderungen — speziell Naevi — fahnden.

Histologisch scheinen die präcarcinomatösen Veränderungen wenig studiert zu sein. Man hat bei verschiedenen Erkrankungen (z. B. Lupus) auf atypische Epithelwucherungen hingewiesen (*Miyahara*) und ihre Ähnlichkeit mit beginnenden Carcinomen betont. Ganz *allgemein* sagt *Orth*: „Nahezu überall, wo Krebse entstehen, sind vorgängige Veränderungen an dem örtlichen Epithel nachgewiesen oder mit gutem Grund anzunehmen.“

Offenbar tritt *im Naevus* die *Entwicklungsstörung*, die als eventuelle Krebsanlage in Betracht kommen kann, im Gegensatz zu den nicht makroskopisch wahrnehmbaren, nach *Ribbert* aber im menschlichen Epithel weitverbreiteten carcinogenetisch grundlegenden Abweichungen

vom normalen Bau des Epithels *deutlich umgrenzt* in Erscheinung. Daher scheinen Naevi, die in ihrem histologischen Bau Atypien aufweisen und Naevusepithel in der Nachbarschaft bereits carcinomatös entarteter Naevi ein einigermaßen Erfolg versprechendes Material zum Studium präcarcinomatöser Alterationen darzustellen. Es kommen so gut wie immer pigmentierte Naevi und häufig malträtierte Naevi in Betracht, weshalb auch die dem Pigment und dem Trauma zufallende Bedeutung zu berücksichtigen sein wird. Unter den hier angedeuteten Gesichtspunkten wurde das vorliegende fremde und eigene Material einer Durchsicht und Bearbeitung unterzogen.

I. Fremdes Material, Naevi Erwachsener ohne Carcinombildung.

Unna hat sich, als er der alten von *v. Recklinghausen* begründeten Lehre der bindegewebigen Abstammung der Naevuszellen (Wucherung von Lymphgefäßendothelien) entgegentrat, einerseits auf morphologische und andererseits auf topographische Kennzeichen zur Begründung seiner epithelialen Theorie gestützt. Der Entwicklungsprozeß der Naevuszellen baut sich nach ihm aus drei Faktoren auf: *Epithelwucherung, Epithelmetaplasie und Epithelabschnürung.* Seine Studien überzeugten *Unna* von der Möglichkeit, diese drei Entwicklungsstadien, speziell auch die Abschnürung, die Abtropfung der Epithelzellen in das Bindegewebe, mikroskopisch sehen und demonstrieren zu können. Seine grundlegenden Angaben seien hier wörtlich zitiert: „Nun erhält man an diesen jungen Naevi sehr verschiedene Bilder, je nachdem die Epithelwucherung in das Bindegewebe vor kurzer Zeit stattgefunden, je nachdem sie in vollem Gange ist, oder fast ganz aufgehört hat. Ein vollständiges Aufhören der Neubildung von Epithelsträngen und Epithelalveolen habe ich bei den Naevi der Kinder niemals gefunden. Stets traf ich den Prozeß des Einwachsens und der Abschnürung von Epithelkomplexen an einzelnen Stellen des Naevus noch im Gange. Ist man hierauf erst einmal aufmerksam geworden, so findet man auch an *vielen, bereits abgeschnürten, gelappten, gestielten Naevi der Erwachsenen noch die Strangbildung in Tätigkeit.* Ich traf sie bei etwa der *Hälfte* der von mir untersuchten weichen Naevi der Erwachsenen. Sie hört wohl *nie vollkommen auf*, es sei denn, daß der Naevus anderweitig entartet.“

Es ist eine Ironie des Schicksals, daß vielleicht gerade die *Recklinghausensche* Erkrankung (Neurinomatose) berufen sein wird, den besten Beweis gegen *von Recklinghausen* und für *Unna* zu erbringen, wenn sie sich tatsächlich als Systemerkrankung im Sinne *Verocays* erweist, die auf eine frühe Schädigung des ektodermalen Keimblattes zurückzuführen ist. Die Störungen der Intelligenz, die Veränderung der peripheren Nerven, die mannigfachen, ein buntes Bild darbietenden

Veränderungen der Haut sind durch die *Verocays*sche Untersuchung einer einheitlichen Auffassung zugänglich geworden. Auf die Bedeutung der Neurinomatose für die Naevusfrage hat bereits *E. Hoffmann* hingewiesen. *Unnas* Nachuntersucher und Anhänger der epithelialen Theorie haben nicht verfehlt, das besprochene Beweismoment, *das Abtropfen der Epithelzellen*, ebenfalls ausgiebig heranzuziehen und entsprechende mikroskopische Befunde teils mehr summarisch, teils sehr eingehend zu beschreiben. So äußert z. B. *Hodara*, um wenigstens eine summarische Äußerung zu zitieren, auf Grund seiner Untersuchung, die sich auf 20 Naevi erstreckte: „Da, wo der Abschnürungsprozeß vor sich geht, sieht man, wie bald ein ganzes Stück Epidermis von wechselnder Größe, bald ein Block ovalärer, eingekapselter Zellen, bald endlich zahlreiche einzelne Epidermiszellen sich loslösen und in die Cutis sinken.“ Zumeist sind diese summarischen Äußerungen, denen genaue anamnestische und klinische Angaben nicht beigegeben sind, als Grundlage einer kritischen Besprechung nicht zu gebrauchen. Daher erscheint es zweckmäßiger und aussichtsvoller, statt die ganze Naevusliteratur zu berücksichtigen, nur auf einige sehr gründliche Abhandlungen recht ausführlich einzugehen, nämlich die von *Judalewitsch*, *Abesser*, *Kyrle*, *Laraß* und *Dalla Favera*. Die Ausführungen der Autoren werden erkennen lassen, daß alle den Abtropfungsprozeß genau in der von *Unna* geschilderten Weise gesehen haben. Ich komme auf diese Vorgänge bei der epikritischen Besprechung nicht mehr zurück. Ich konstatiere hier nur ausdrücklich die Übereinstimmung aller hinsichtlich der Existenz dieses Prozesses und seiner im Prinzip wenigstens gleichen Abwicklung.

Judalewitsch fand, nachdem er mehrere Naevi aus der reichhaltigen Sammlung von *Blaschko* ohne bemerkenswerten Erfolg untersucht hatte, ein besonders lehrreiches Objekt. Der betreffende kirschkerngroße, seit der Jugend bestehende Naevus stammt von dem Mons veneris eines *26jährigen* Patienten und war angeblich immer in langsamem Wachstum begriffen. Die hervorstechendsten, von *Judalewitsch* beobachteten Veränderungen sind starke *Wachstumsvorgänge*, starke *Pigmentation*, *Aufsplitterung der unteren Epithelgrenze und Loslösung der Epithelzellen*. Ich lasse die Schilderung nicht wörtlich, aber im engen Anschluß an den Originaltext folgen: Die Zylinderzellenschicht erscheint entweder verändert oder fehlt auf größere oder kleinere Strecken. Zwischen den normalen Zylinderzellen befinden sich große, runde oder ovale Zellen oder auch größere oder kleinere Hohlräume, welche losgelöste Epithelzellen enthalten oder durch Herausfallen derselben ganz leer sind. An dünnen Schnitten, in welchen die lostgelösten Zellgruppen beim Schneiden manchmal herausfallen, stellt die Zylinderzellenschicht mit dem angrenzenden Bindegewebe ein wahres Sieb dar,

dessen Löcher nur durch feine, plattgedrückte Ausläufer der Zylinderzellen und des Bindegewebes voneinander getrennt sind. Eine besonders starke Aufsplitterung und Loslösung der Zellen wird an den unteren Enden der Epithelleisten wahrgenommen. Man sieht manchmal in jeder Epithelleiste die Zylinderzellenschicht in vollkommener Desorganisation begriffen und fast jede Zelle derselben aus dem Verbande mit den Epithelien ausgetreten und in das Bindegewebe ausgewandert. An anderen Stellen lösen sich ganze Teile der Epithelleiste ab und die Leiste ist dann in ihrem größeren oder kleineren Umfang oder auch in toto in eine Höhle umgewandelt, in welcher ein Komplex losgelöster Epithelien liegt." Der ganze Prozeß soll, wie *Judalewitsch* ausführt, hauptsächlich in einer ziemlich starken *Vergrößerung* einzelner Zellen der unteren Epithelschicht, in *Austreten* derselben *in die Cutis* unter allmählichem *Verlust* der *Protoplasmafasern* bestehen, wobei es sich um eine Art von Colliquation des Protoplasmas handeln soll.

Judalewitsch ist der festen Meinung, er habe an seinem 26 Jahre alten Naevus die unter vollkommener Desorganisation der Zylinderzellenschicht erfolgende primäre Entwicklung der Naevuszellen aus den Epithelzellen Schritt für Schirtt verfolgt. Merkwürdigerweise hebt er ausdrücklich hervor, *Unna* habe mit vollem Recht sich Mühe gegeben, was nach *Unnas* zitierten Äußerungen nur in beschränktem Maße stimmt, immer wieder zu betonen, man müsse Naevi von Neugeborenen und Kindern untersuchen, wenn man die Entstehung der Naevuszellen aus den Epithelzellen beobachten wolle. Das hindert ihn nicht, unbedenklich selbst als „pathologisch anmutende" Epithelveränderungen eines 26 Jahre alten Naevus als typische, normale Bildungsprozesse, wenn auch bei einem an sich pathologischen Gebilde, auszugeben. Man muß doch wohl auch bei dem Naevus, wie das *Ribbert* mit Recht und Erfolg bei den Carcinomen getan und dadurch viele Auslegungen histologischer Bilder als irrig gekennzeichnet hat, einen scharfen Unterschied machen zwischen primären Bildungsvorgängen einerseits und andererseits der nachfolgenden Weiterentwicklung, wobei wiederum normales Wachstum von pathologischer Alteration bzw. Degeneration zu trennen sein wird. Es ist schwer einzusehen, warum dem klinisch wahrgenommenen langsamen Wachstum des Naevus, das zumeist mit der allgemeinen Vergrößerung der Hautdecke Schritt hält, ihr parallel geht, ein nie zum Stillstand kommender genetischer Vorgang zugrunde liegen soll. Wo gibt es ein Analogon hierfür?

Abesser, der bei seinen Studien von *Orth* und *Aschoff* beraten wurde, bevorzugte, da ihm keine Naevi von Neugeborenen und Kindern zur Verfügung standen, kleine beetartige, flache Naevi Erwachsener. Sein Material bestand im ganzen aus 16 Pigmentmälern, die in Serien ge-

schnitten wurden. Bei einem 6 mm breiten, kreisrunden, nur ganz flach erhabenen Naevus von der Bauchhaut eines Erwachsenen fand er in den seitlichen Partien Veränderungen, die als sich gerade vollziehende Metaplasie des Epithels gedeutet wurden. In dem Schwund der Protoplasmafasern soll das Charakteristikum der Metaplasie liegen und die Naevuszellen mit ihrem bläschenförmigen Kern und schlecht färbbarem Protoplasma sollen das Produkt derselben sein. Seine Schilderung lautet: „Hier lagen der Cutis keine Zellhaufen auf, dagegen erweisen sich die Zapfen am unteren Ende vielfach aufgetrieben, und schon bei schwacher Vergrößerung ist an der Spitze der Zapfen eine Aufsplitterung zu bemerken. Bei starker Vergrößerung enthüllt sich diese Veränderung als eine Lockerung des Zellgefüges mit Umwandlung der Zellen. Man sieht, wie diese Zellen untereinander und mit den unveränderten Zellen durch feine Fädchen zusammenhängen, sie selbst erscheinen zackig und sind in ihrer Zellnatur oft nicht mehr kenntlich. Oft ist die Aufsplitterung so stark an der Peripherie, daß der Zapfen wie ein Besen aussieht." Der gleiche Naevus enthält auch Stellen, „wo die metaplastische Veränderung der Zellen nicht an der Peripherie der Zapfen erfolgte, sondern ganz im Innern ablief". Um den Vorgang der Verlagerung der Zellen in die Tiefe gut zeigen zu können, benutzte *Abesser* einen kleinen, etwa 4,4 mm im Durchmesser haltenden, der Haut breit aufsitzenden, schwach pigmentierten Naevus mit etwas *körniger* Oberfläche. In diesem Präparat fielen große, von konzentrisch geschichteten Epithelzellen umgebene Zellhaufen auf, deren Verlagerung in die Tiefe und Umwachsung von elastischen Fasern verfolgt werden konnte.

Man darf wohl mit Recht behaupten, daß auch *Abesser* kein zu entwicklungsgeschichtlichen Studien geeignetes Material untersuchen konnte. Die stärksten Veränderungen, auf die er näher eingeht, fand er in den Naevi Erwachsener. Bei ihm findet sich, wenigstens bei dem einen Naevus, an der Oberfläche desselben bereits eine körnige Veränderung. Histologisch werden recht stürmische Veränderungen beschrieben, die an das Aussehen eines Besens erinnern.

Kyrles Arbeit soll zeigen, warum der Autor in der Naevusfrage von einem *Gegner* ein *Anhänger* der „epithelialen Theorie" geworden ist. Sein früheres Material, insbesondere ein Naevus eines $3^1/_2$ Monate alten Kindes sei keine jugendliche Formation gewesen, wennschon er von einem recht jugendlichen Individuum stammte, denn die Entwicklung habe bereits in der Embryonalzeit begonnen. Nach längerem Suchen hat *Kyrle* ein geeignetes Objekt gefunden in einem über linsengroßen, intensiv pigmentierten, flachen Naevus aus der Wangenhaut eines *60 jährigen* Mannes, der vor etwa 3 Monaten entstanden war. Als Beweis für die Naevuszellennatur der mit der Oberhaut noch in

Verbindung stehenden Zellen führt *Kyrle* an: die Form der Zellen, die Art der Kerne, den überaus reichlichen Pigmentgehalt und vor allen Dingen die Metaplasie, den Mangel der Protoplasmafasern.

Bemerkenswert ist der Varietätenreichtum, mit welchem bei der Produktion der Naevuszellen nach *Kyrle* und auch nach anderen Autoren zu rechnen ist. Umfängliche Epithelkolben werden in toto, Basalzellen bzw. Elemente des Stratum spinosum werden gesondert oder in großen Gruppen und umschriebene, intraepidermidal gelegene Zellnester zu Naevuszellen umgewandelt. In den allerersten Stadien findet *Kyrle* bereits Hyperpigmentation und den Beginn des Epithelfaserverlustes.

Der von *Kyrle* ausgesprochene Gedanke, das Alter des Individuums komme nicht in Betracht, sondern das Alter des Naevus, man müsse daher jüngste kleinste Gebilde wählen, deren Entstehung von intelligenten Erwachsenen beobachtet wird, hat unbestreitbar etwas Einleuchtendes. Die Schilderung seines $3^1/_2$ Monate alten Naevus eines 60jährigen Mannes scheint aber einer Widerlegung des Gedankens gleichzukommen. Entweder $3^1/_2$ Monate ist eine viel zu lange Zeit, bereits ein zu hohes Alter für einen in der Bildung begriffenen Naevus, d. h. also für entwicklungsgeschichtliche Studien oder, was mir wahrscheinlicher erscheint, Naevi, die bei Erwachsenen, speziell bei alten Leuten, in Erscheinung treten, sind keine jugendlichen, neu entstehende, sondern sekundäres Wachstum bzw. senile Alteration aufweisende, kongenital entstandene Bildungen. Die von *Kyrle* (l. c.) in Abb. 4 abgebildeten Befunde stimmen vollkommen überein mit den von mir bei einem bereits krebsig entarteten Naevus erhobenen.

Der Beweis ist *Kyrle* sicher geglückt, daß die verschiedenen Zellen und Zellhaufen, die er in direktem Zusammenhang mit der Epidermis fand, nicht sekundäre Verwachsungen darstellen, sondern wirklich epitheliale Bildungen sind. Aber daß es sich nur um in Bildung begriffene Naevuszellen ohne sekundäre Alteration gehandelt hat, das ist noch zu beweisen.

Dalla Favera, dessen Abhandlung bereits vor der *Kyrles* erschienen ist, hat 30 Naevi untersucht, 6 davon wurden in Serien geschnitten. Die verschiedenen Objekte stammen von allen Altersstufen vom neugeborenen Kinde bis zum hohen Greisenalter und umfassen ganz flache, beetförmig erhabene und knopfförmig angeschwollene Naevi. Nur 13 Naevi werden eingehend beschrieben. Besonders wichtig dürfte Fall 1, ein ganz flacher Naevus von der Bauchhaut eines neugeborenen Kindes, sein. *Dalla Favara* gibt eine ausführliche Beschreibung der Veränderungen, die er sowohl an den Zellkernen als auch an dem Protoplasma wahrgenommen hat. Es würde zu weit führen, seine minutiösen Schilderungen wiederzugeben. Von einem Abtropfungsprozeß, und das

erscheint mir wichtig, wird in diesem Falle nichts berichtet. Nach der Besprechung des Epithels wendet sich der Autor der Beschreibung der Veränderungen in der Cutis zu. Er findet daselbst pigmentierte Zellnester. „Verfolgt man die Papillennester in der Serie, so überzeugt man sich leicht, daß sie von den Epithelnestern ihren Ursprung genommen haben und eine Fortsetzung der letzteren darstellen.“ Er hat an allen diesen Zusammenhang nachweisen können. *Fall 2.* Es handelt sich um einen kleinen, stecknadelkopfgroßen, schwach pigmentierten Naevus vom Rücken eines 3jährigen Kindes. Hier schildert der Autor isolierte Epithelien, die in das Bindegewebe abtropfen. *Fall 5.* Bei einem 20-jährigen Manne ist in einem hanfkorngroßen, stark pigmentierten, erhabenen Naevus von der Bauchhaut die Ablösung einzelner Zellen und ganzer Zellgruppen bereits im Gange. *Fall 7.* 35jähriger Mann. Linsengroßer, beetförmig erhabener, zerklüfteter, schwach pigmentierter Naevus von der Leistengegend. „Schwerere Veränderungen bietet die Zylinderzellenschicht dar. Hier sehen wir nirgends eine schöne Zellreihe.“ „An vielen Stellen ist ein wahres Sieb vorhanden.“ *Fall 8.* 53jähriger Mann. Erbsengroßer, beetförmig erhabener, zerklüfteter, schwach pigmentierter Naevus. „Das Epithel bietet die bei dem vorangegangenen Fall beschriebenen Veränderungen in reicherem Maße dar.“ *Fall 12.* Kleinstecknadelkopfgroßer, ganz flacher, pigmentierter Naevus von der Bauchhaut eines *53 jährigen* Mannes. Neben einer sehr reichlichen Ablösung und Abtropfung einzelner Zellen sieht man ganze Epithelzapfen mit gelockertem Gefüge, die sich abschnüren. *Fall 13.* Ein markstückgroßer, ganz flacher, gelblich pigmentierter Naevus von dem linken Oberschenkel eines *65 jährigen* Mannes. Der histologische Befund dieses Naevus gleicht dem vorangegeangenen. Die glatte, dünne Epidermis hat lange, an der Spitze pigmentierte und sich desorganisierende Zapfen, die den Zusammenhang der Naevusmassen mit dem Deckepithel vermitteln.

Die hier zitierten Fälle *Dalla Faveras* stellen eine Skala dar, die zeigt, wie mit *zunehmendem Alter* die histologischen Veränderungen des Epithels immer *reicher* und *stürmischer* werden.

Die Autoren *Hodara*, *Judalewitsch*, *Abesser*, *Kyrle* und *Dalla Favera* stehen unter dem Banne der *Unna*schen Theorie der epithelialen Genese der Naevuszellen. Vor allen Dingen haben sie sich die *Unna*sche Auffassung, der normale Naevusentwicklungsprozeß vollziehe sich auch im postfötalen Leben selbst bei alten Naevi Erwachsener und sich neubildenden Naevi alter Leute unter Wucherung, Metaplasie und Abschnürung des Epithels und könne in allen seinen Phasen mikroskopisch relativ leicht und häufig nachgewiesen werden, zu eigen gemacht. Gesetzt den Fall, was bereits in der Einleitung gesagt wurde, diese Anschauung sei in der Regel für Naevi Neugeborener zutreffend

und auch in seltenen Ausnahmefällen für kleinste, sich eben bildende Naevi Erwachsener, was aber keineswegs feststeht, richtig, so muß es doch von vornherein hochgradig befremden und zur Kritik herausfordern, wenn behauptet wird, jahrzehntelang bestehende, ständig in langsamem Wachstum begriffene, bereits verrucöse Naevi sollen histologisch genetische Vorgänge erkennen lassen. Der Theorie zuliebe werden geradezu stürmisch verlaufende, eine vollkommene Desorganisation bewirkende, „pathologisch anmutende", das „physiologische Maß überschreitende" Wucherungen und destruierende Prozesse in den Rahmen normaler Naevusbildungsvorgänge gezwängt. Ruft man sich die Bilder des beim Studium entwicklungsgeschichtlicher Vorgänge üblichen embryonalen Tier- und Menschenmaterials in das Gedächtnis zurück und vergleicht dieselben mit den hier geschilderten Prozessen, dann muß man zu dem Schlusse kommen, unter so gewaltsamen Zerstörungen pflegt die Natur nicht aufzubauen. Mit welch sparsamer Einteilung und Schonung des ihr zur Verfügung stehenden Bildungsmaterials nimmt die Natur den oft wiederholten, komplizierten Umbau der wichtigsten Organe vor! Und hier? Man zeigt uns die gewaltsamsten Eingriffe in die Struktur des Epithels zum Zwecke, daß ein paar Epithelzellen zu Naevuszellen umgewandelt und in die Cutis verlagert werden sollen. Ist es nicht ungezwungener und mit den sonst üblichen Vorstellungen besser übereinstimmend, in den von den verschiedenen Autoren gefundenen, mit zunehmendem Alter stärker werdenden Epithelveränderungen der Naevi sekundäre, alterative, die Carcinombildung begünstigende oder unter Umständen sie direkt einleitende präcarcinomatöse Umwandlung zu erblicken? Gerade *Dalla Faveras* Fälle zeigen in geradezu klassischer Weise die mit zunehmendem Alter sich steigernden Umwandlungen.

Riecke, der in den Naevuszellen im Anschluß an *Riehl* Abkömmlinge der embryonalen Bindegewebszellen erblickt, bestreitet ebenfalls, freilich von anderen Gesichtspunkten ausgehend, die Möglichkeit, die von den Autoren gefundenen Veränderungen für Umwandlungsvorgänge der Epithelien zu normalen Naevuszellen zu deuten. Auch er beanstandet das Alter der Patienten bzw. der Naevi und die klinische Form (verrucöse Oberfläche).

II. Fremdes Material mit Carcinombildung.

Bei einer Diskussion über die Frage, ob die von den verschiedenen Autoren nachgewiesenen Veränderungen in das Gebiet der präcarcinomatösen Prozesse zu verweisen sind, würde man sicherlich die Forderung erheben, daß in den Randpartien bereits krebsig entarteter Naevi identische Vorgänge nachzuweisen seien. Daher ist die Arbeit von *Laraß*, der ihm von *Lubarsch* zur Verfügung gestelltes Material untersuchte,

von ganz besonderer Bedeutung. *Laraß* will die alte strittige Frage erörtern: Sind die Zellnester der weichen Naevi epithelialer oder endothelialer Natur, und zwar scheinen ihm hierzu Melanoepitheliome, die auf dem Boden pigmentierter Naevi entstanden sind, als besonders günstiges Untersuchungsobjekt. Er kommt schließlich zu der Überzeugung: Es gibt Naevi, in denen die Naevuszellen epithelialer Abstammung sind, und es gibt epitheliale melanotische Geschwülste. *Laraß* meint, solche Befunde, wie er sie beschrieben hat, seien bis jetzt noch nicht beschrieben worden. Seine Befunde sollen sich eben wesentlich von den *Unna*schen durch eine *allmähliche Umwandlung* und eine in *einzelnen Absätzen erfolgende Ablösung der Deckepithelien* unterscheiden. Dadurch war er in der Lage, die allmähliche Umwandlung der untersten Epidermiszellen zu Naevusnestern in einem Melanoepitheliom eines *43* Jahre alten Mannes zu verfolgen! *Laraß* legt auf die allmähliche Umwandlung und in einzelnen Absätzen erfolgende Loslösung der Deckepithelien deshalb einen besonderen Nachdruck, weil die Annahme *Unnas*, daß die Epithelien bei der Umwandlung zu Naevuszellen eine so rapide und deshalb für uns nicht verfolgbare Wandlung erfahren, *Lubarsch* zu einer scharfen Opposition gegen *Unna* veranlaßt hatte. Für die Besonderheit seiner Befunde spräche auch der Umstand, daß er dieselben in der gleichen typischen Weise nicht wieder gefunden habe, während die *Unna*schen Bilder nicht ganz selten angetroffen würden. In etwa 12 kleinen, von neugeborenen Kindern stammenden Naevi konnte er nie gleichartige Verhältnisse beobachten. Bei der Beurteilung seiner nun folgenden Schilderungen müssen wir im Auge behalten, daß der aus dem Naevus hervorgegangene Tumor seiner ausdrücklichen Angabe nach in allen wesentlichen Punkten seines Baues mit dem Naevus übereinstimmt. Ja, an einzelnen Stellen des Tumors fielen sogar Zellen auf, die ihrem ganzen Aussehen nach den Übergangsformen zwischen Epithel- und Naevuszellen entsprachen. Es handelt sich also, wie bereits erwähnt, um einen von *Lubarsch* als Melanoepitheliom diagnostizierten Tumor, der bei einem *43 jährigen* Manne auf einem seit der Geburt bestehenden Pigmentfleck entstanden war, und zwar in der Nähe der rechten Mamilla. *Laraß* sagt, aus den morphologischen Eigenschaften der ausgebildeten Naevusnester sei es auch in seinem Fall nicht möglich, eine bestimmte Grundlage für die Auffassung der Genese der weichen Naevi zu erlangen. Mit Recht sei immer betont worden, daß die morphologischen Verhältnisse der Naevuszelle keinen sicheren Beweis für die Beantwortung der Naevusfrage bieten könne, nur in dem Nachweis der genetischen Beziehungen sei der Schlüssel zu deren Lösung zu suchen. In diesem Sinne seien von wesentlicher Bedeutung und großem Interesse strukturelle Veränderungen des Deckepithels. Sie finden sich in allen Teilen seines Naevus,

am reinsten jedoch und am deutlichsten erkennbar in den noch nicht durch reichliche Einlagerung von Zellnestern hochgradig veränderten Randpartien. Der Beginn dieser Veränderung spiele sich in der Basalzellenschicht der Epidermis ab. Die regelmäßig angeordneten Reihen der zylindrischen Zellen der Basalzellenschicht sei hier und da unterbrochen von Zellen anderen Charakters. Diese übertreffen die anliegenden Zellen an Größe, haben rundliche, leicht unregelmäßige Form, einen dunkleren Kern und etwas helleres Protoplasma. Sie machen im ganzen den Eindruck blasig gequollener Epithelzellen.

Die hier wiedergegebenen Untersuchungsergebnisse erhalten nach *Laraß* verstärkte Bedeutung durch die Befunde, die er an einem zweiten Falle erheben konnte. Ein *40 jähriger* Patient hatte seit seiner Geburt an der Innenseite des rechten Oberschenkels eine Warze, die er ohne Grund beizen ließ. Zu diesem Beizen hatte kein Wachstum der Warze Anlaß gegeben. Aber nach dem Beizen wuchs die Warze zum Tumor aus. Exstirpation eines metastatischen Tumors mitsamt dem noch vorhandenen Naevus. „Auch hier haben wir dem klinischen Bilde nach einen weichen Naevus, der zur Bildung eines malignen Tumors geführt hat. Und auch hier finden sich bei der mikroskopischen Untersuchung in vollendeter Reinheit, nur teilweise in reicherem Maße und größerer Mannigfaltigkeit als im ersten Falle pathologische Vorgänge in der Basalzellenschicht des Deckepithels, die ein helles Licht auf die Genese dieses Naevus und Naevustumors werfen." „Wir sehen die Quellung einzelner Basalzellen. Wir sehen diese degenerierten Zellen einzeln oder zu mehreren vereinigt die Basalschicht unterbrechen, wir sehen sie durch fortgesetzte Zellteilung vielfach zu dicken Schichten anwachsen, die in das Bindegewebe hineinragende Epithelzapfen allseitig umgeben und hier und da einzelne Ausläufer in Bindegewebsspalten vorschieben." „In den Randpartien des Naevus, wo es zu einer Verlängerung der Epithelzapfen und -leisten noch nicht gekommen ist, tritt auch deutlich der Zusammenschluß der veränderten Basalzellen zu mehr oder weniger großen Zellhaufen und die erfolgreiche Abschnürung in allen ihren Stadien hervor. Überall zeigen die Zellformen der im Bindegewebe isoliert liegenden Zellhaufen und die blasig degenerierten Epithelzellen der Basalschicht volle Übereinstimmung." In welchem Zusammenhang stehen nun die pathologischen Zellproduktionen der Epidermis und die Zelleinlagerungen im Corium? Einerseits die Gleichheit der Zellformen beider Gruppen, andererseits die vielfach nachweisbare Tatsache eines allmählichen Übergangs zwischen beiden beweisen, daß diese abnormen Abkömmlinge der Basalschicht der Epidermis genetisch das Bindeglied darstellen zwischen Naevuszellen und Deckepithelien. Die Naevuszellen sind also in diesem Falle epithelialer Natur." Über die Tumoren selbst äußert sich *Laraß* ziemlich kurz.

Seine wichtigsten Bemerkungen sind bereits wiedergegeben. In ihren oberen Partien soll die Neubildung scharf gegen die Nachbarschaft abgegrenzt sein. Nach dem mikroskopischen Bilde könnte man über die Zuteilung des Tumors zu den bindegewebigen oder den epithelialen Geschwülsten im Zweifel sein. Allein der offenbar genetische Zusammenhang dieser malignen Geschwulst mit dem Naevus und dessen unzweifelhaft epithelialer Charakter unterscheidet, wie *Laraß* ausführt, zugunsten des Melanoepithelioms.

Laraß' Material unterscheidet sich also von dem früher besprochenen durch das gleichzeitige Vorhandensein krebsiger Entartung. Die Deutung, die der Autor seinen Befunden gibt, ist daher von besonderer Wichtigkeit. Die pathologischen Vorgänge in der Basalzellenschicht sollen zur Bildung abnormer Abkömmlinge derselben führen. Diese sollen genetisch das Bindeglied zwischen Naevuszellen und Deckepithelien darstellen. Andererseits soll das Carcinom in allen wesentlichen Punkten mit dem Naevus, d. h. also die Carcinomzellen mit den Naevuszellen übereinstimmen. Außerdem finden sich innerhalb des Tumors einzelne Stellen, die ihrem ganzen Aussehen nach den Übergangsformen zwischen Epithel- und Naevuszellen entsprechen sollen. Es schiebt sich hier also zwischen Naevuszelle und die angeblich von ihr abstammende Tumorzelle eine genetisch jüngere Zwischenform ein. Meiner Meinung nach sind in diesem Falle die abnormen Abkömmlinge der Basalzellenschicht entartete präcarcinomatöse bzw. carcinomatöse Zellen. Nicht sich bildende Naevuszellen, sondern Tumorzellen sinken in das Bindegewebe. Der Tumor ist epithelialer Natur. Das Epithel, nicht die Naevuszellen, stellt den Ausgangspunkt des Carcinoms dar. Es besteht dabei eine morphologische Ähnlichkeit der Naevuszellen sowohl mit den Epithel- als auch mit den Carcinomzellen. Möglicherweise liegt auch außer der krebsigen Entartung des Epithels eine solche der Naevuszellen vor. Jedenfalls aber wird man annehmen dürfen, daß die in das Corium abtropfenden Zellen hier nicht zuerst zu Naevuszellen und dann zu Carcinomzellen werden, sondern direkt ohne den Umweg über die Naevuszellen zu Carcinomzellen werden. Gesetzt, man stimmte dieser Auffassung zu, dann bliebe immer noch zu beweisen, daß Laraß' Befunde analog sind den vorher zitierten von *Hodara*, *Judalewitsch*, *Abesser*, *Kyrle* und *Dalla Favera*. Man muß dabei berücksichtigen, daß *Laraß* das eigenartige, sogar einzigartige seiner Befunde nur in der allmählichen Umwandlung und in der in einzelnen Absätzen erfolgenden Loslösung sieht. Prinzipiell identifiziert er seine Befunde, und das muß festgehalten werden, mit denen der anderen Autoren. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß *Fox*, der unter *MacLeods* Leitung arbeitete, zahlreiche Naevi und naevogene Tumoren untersuchte und eine größere Abhandlung darüber

schrieb, zu der Überzeugung kam, daß bei den Naevi die beiden Prozesse, die Bildung der Naevuszellen und der Carcinomzellen aus dem Epithel so gleichartig verlaufen, daß ein Studium der Zellnester allein keine Unterscheidungen ermögliche, „one could not say, wether it was about to form a mole or a malignant growth". Er vermutet daher, daß beide Prozesse tatsächlich identisch sind (in reality identical) und daß jeder Naevus im Kindesalter ein melanotisches Carcinom würde, wenn nicht das jugendliche Corium die Fähigkeit hätte, die Naevuszellen gleichsam im Bann zu halten. Diese Fähigkeit soll nach *Fox* das Corium älterer Leute verlieren, weshalb der gleiche Prozeß bei nicht mehr jungen Leuten zur Bildung bösartiger Geschwülste führe. Diese Ausführungen haben nur insoweit Bedeutung für uns, als sie die Gleichartigkeit der histologischen Bilder im Verlaufe der beiden Prozesse auf das schärfste kennzeichnen. Berücksichtigt man das prinzipiell gleiche der verschiedenen Schilderungen der Autoren und gibt man zu, daß es zum mindesten sehr viel wahrscheinlicher ist, daß sich in der Umgebung eines krebsig entarteten Naevus präcarcinomatöse Prozesse und nicht Naevusbildungsprozesse abspielen, so wird man aus logischen Gründen anerkennen, daß auch bei den sonst beschriebenen alten Naevi alterative Prozesse vorgelegen haben. Berücksichtigt man weiter die aus klinischer Beobachtung bekannte Tatsache der Neigung der Naevi zu carcinomatöser Entartung, dann wird man wohl geneigt sein, diese alterativen Prozesse im weiteren Sinne als präcarcinomatöse aufzufassen. Es bleibt dabei völlig unentschieden, ob es sich um Veränderungen handelt, die bei der Carcinombildung nur Vorschub leisten, oder um Bildungen, die, wenn das Individuum alt genug wird, zur Krebsentstehung führen.

III. Eigenes Material.

Seit vielen Jahren bringe ich der Histologie der Naevi ein besonders lebhaftes Interesse entgegen. Das überaus reiche Material der Universitätshautklinik und -poliklinik bot mir die erwünschte Gelegenheit, aus wissenschaftlichen und kosmetischen Gründen eine sehr große Zahl von Naevi excidieren und untersuchen zu können. Es handelt sich fast ausschließlich um Naevi Erwachsener, und zwar junger Mädchen und junger Frauen, vereinzelt auch um Naevi von nicht mehr ganz kleinen Kindern. Naevi Neugeborener waren nicht darunter. Auch Naevi sehr alter Leute kamen höchst selten zur Excision. Ich erinnere mich nicht, daß Naevi auf Wunsch von älteren Patienten entfernt wurden, weil sie den Trägern, wenn auch nur geringe, Beschwerden verursachten oder ein auffälliges Wachstum aufwiesen. Nie wurde im Anschluß an eine Excision eines solchen Naevus das Auftreten eines malignen Tumors bzw. die Aussaat von Metastasen beobachtet.

Bei der histologischen Untersuchung war mein Augenmerk stets besonders darauf gerichtet, genetische Vorgänge zu studieren, in Besonderheit also den Abtropfungsprozeß der Naevuszellen aus den Epithelzellen in unzweideutiger Weise nachweisen zu können. Bislang ist es mir nicht gelungen, trotz der großen Zahl von Naevi, die ich untersucht habe, hinsichtlich des Abtropfungsprozesses einwandfreie Bilder zu finden. Das Material enthielt freilch weder Naevi ganz junger Individuen noch solche, die klinisch Beschwerden verursacht hätten. Gewiß, man kann sich oft fragen, bestehen hier Zusammenhänge zwischen Epithel und Naevuszellen? Man kann auf Grund solcher Bilder verstehen, wie die Anschauung, die Naevuszellen seien in die Cutis abgetropfte veränderte Epithelzellen, entstanden ist. Aber trotzdem muß ich sagen, beweisende Bilder sind mir nie zu Gesicht gekommen.

Endlich kamen zwei bereits maligne entartete Naevi alter Leute, die also aus therapeutischen Gründen entfernt werden mußten, in meinen Besitz. Hier erst, besonders bei dem zweiten Fall, konnten Befunde erhoben werden, die ganz analog sind den Prozessen, die von den verschiedenen Autoren, die den Abtropfungsprozeß gesehen haben, beschrieben wurden. Ich beschränke mich daher darauf, diese beiden Fälle mitzuteilen, während bei den anderen Naevi gemachten Beobachtungen keine Berücksichtigung finden, weil sie in bezug auf die in dieser Abhandlung zumeist interessierenden Fragen keinen Aufschluß geben.

Fall I. Eduard F., 65jähriger Landmann. Klinische Diagnose: *Nävogener Tumor* (Lentigo maligna). Pat. kommt zur Poliklinik, weil die zentrale Partie eines alten, auf der linken Wange dicht neben der Nase bestehenden, flachen Naevus sich geschwulstartig zu verändern begonnen hat. Der Naevus ist unregelmäßig begrenzt, im allgemeinen von ovaler Form, überolivengroß, scharf gegenüber der Umgebung abgesetzt, im Zentrum ulceriert. Die Pigmentierung ist unregelmäßig begrenzt, im allgemeinen von ovaler Form, überolivengroß, scharf gegenüber der Umgebung abgesetzt, im Zentrum ulceriert. Die Pigmentierung ist unregelmäßig, intensiv dunkle Partien wechseln mit helleren ab.

Aus therapeutischen Gründen wird der ganze Herd excidiert (6. II. 1920). Heilung per primam. Am 11. VIII. 1920 fand eine Nachuntersuchung statt. Es war kein Rezidiv aufgetreten. Das durch die Operation gewonnene Material wurde in Alkohol absolutus fixiert, in steigendem Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet und in Serien geschnitten (etwa 150 Schnitte). Zur Darstellung der Kerne und des Protoplasmas. des kollagenen und elastischen Gewebes wurden die üblichen Färbemethoden angewandt. Außerdem Spezialfärbungen zum Nachweis der Epithelfasern die aber vielleicht wegen der Dicke der Schnitte (10—15 u) keine sehr guten Resultate lieferten. Da die Metaplasie sowohl bei der Bildung der Naevus- als auch der Carcinomzellen anerkanntermaßen stattfindet, kommt in bezug auf die hier vorliegenden Probleme diesen Untersuchungen keine ausschlaggebende Bedeutung zu.

Befund bei makroskopischer Betrachtung der Schnitte: Die der Beschreibung zugrunde liegenden Schnitte haben durchschnittlich eine Länge von 2 cm und eine Tiefe von $^1/_2$ cm. Im Zentrum des Präparates befindet sich ein mäßig umschriebener

rundlich ovaler Herd, der Tumor, dessen Durchmesser etwa 1/2 cm beträgt. Dieser ulcerierte Tumor schließt eben genau in der Höhe des benachbarten Epithels ab, überragt also das Niveau des Naevus nicht und reicht unten bis zur Subcutis. Er ist fleck- bzw. strichweise sehr intensiv pigmentiert. Die Struktur der umgrenzenden Haut ist erhalten. Es lassen sich aber bereits makroskopisch ausgesprochene pathologische Veränderungen, eine äußerst intensive Hyperpigmentierung des *Epithels* und herdförmige Infiltrationsbildungen des Papillarkörpers erkennen.

Bei schwacher Vergrößerung zeigt sich, daß der Tumor ausschließlich aus mehr oder minder stark pigmentierten, großen, *kugeligen*, alle ein und denselben Typus aufweisenden Zellen besteht, die scheinbar regellos durcheinander liegen. Nur an der Peripherie läßt sich eine reihenweise Anordnung der Tumorzellen erkennen, offenbar hervorgerufen durch die Neigung dieser Zellen, auf den Wegen des geringsten Widerstandes innerhalb präformierter Spalträume vorzudringen. Eine alveoläre Anordnung der Tumorzellen besteht also nicht. Der Pigmentgehalt der einzelnen Zellen ist verschieden groß. Die fleck- bzw. strichförmige Pigmentierung des Tumors ist auf eine ziemlich gleichmäßige Pigmentierung von benachbart liegenden Zellgruppen zurückzuführen. *Tumorzelle liegt ohne Zwischensubstanz an Tumorzelle.* Bei Färbung nach *van Gieson* erkennt man feine, bindegewebige, regellos gelagerte Fasern, offenbar Reste oder Abkömmlinge des ursprünglichen kollagenen Cutisgewebes, die aber kein eigentliches Netzwerk bilden. Das den Tumor umgebende Bindegewebe ist nicht verdichtet. Am seitlichen Rande des Tumors in der Nähe des Epithels dringen viele einzelne Zellen unregelmäßig und ungleich weit in das angenzende Bindegewebe vor. Im übrigen aber erscheinen die Grenzen des Tumors ziemlich regelmäßig, im ganzen genommen rund, konvex. Im Innern des Tumors finden sich kleine Gefäße, die nahe der Oberfläche teilweise strotzend mit Blut gefüllt sind. Spärliche Reste von Schweißdrüsen sind am Rande des Tumors nachweisbar. Die ulcerierte Oberfläche ist mit einer von Leukocyten, Zelldetritus und Pigment durchsetzten Exsudatmasse bedeckt.

Das Epithel erscheint an den äußersten Rändern der Schnitte normal sowohl hinsichtlich seiner Breite als auch seiner Zeichnung. Es ist in diesen Teilen auch fast pigmentfrei. Dann folgen zentralwärts (tumorwärts) mäßig verbreiterte, häufig tief pigmentierte Abschnitte. Die Verbreiterung ist weniger auf eine Zunahme der Zellen zurückzuführen, als auf eine Vergrößerung der einzelnen Zellelemente und eine Lockerung des Zellverbandes. Die Zwischenräume zwischen den einzelnen Zellen oder Zellgruppen sind vielfach stark erweitert, siebartig. Diese Veränderung findet sich, wenn auch seltener, auch an unpigmentierten Stellen. Die Pigmentierung ist am stärksten in der Basalzellenschicht bzw. in den untersten Epithelschichten, sie reicht aber vielfach bis in das Stratum corneum hinauf. Man sieht dabei sowohl feinste pigmentierte, zwischen den Epithelzellen gelegene Verzweigungen und Verästelungen als auch einzelne tief schwarz pigmentierte Epithelzellen und Zellkomplexe, die wie *schwarze* Flecken mitten in dem Zellverband erscheinen.

In der unmittelbaren Nähe des Tumors nehmen die geschilderten pathologischen Veränderungen des Epithels, *Hyperpigmentierung*, *Dissoziierung* und *Lockerung der Epithelzellen* beträchtlich zu. Stellenweise erscheint fast die ganze untere Hälfte des Epithels tief schwarz. Dicke Pigmentklumpen und -ballen, die ihre zellige Grundlage gar nicht mehr erkennen lassen, sind hier und da eingelagert. Die Pigmentverästelungen können so reichlich sein, daß die betreffenden Epithelzellen geradezu von einem zierlichen dunklen Netzwerk umsponnen erscheinen. An den Haarfollikeln ist die Hyperpigmentierung zumeist besonders intensiv. Die Dissoziierung führt zur siebartigen Durchlöcherung bzw. zur weitgehenden *Aufsplitterung* des Epithels. Die Metaplasierung zeigt sich in dem Verlust des

Stachelpanzers der Zellen. Die Form der Zellen ist weitgehend verändert, spindelförmige, runde, mehr oder minder bizarr gestaltete Zellen sind reichlich vorhanden. Auch der Prozeß der Ablösung, *Dislozierung* tritt deutlich in Erscheinung. *Einzelne Zellen oder Zellgruppen ragen weit über die Epitheleutisgrenze in das Bindegewebe hinein.*

Der bindegewebige Teil der Haut, Cutis und Subcutis, ist abgesehen von den durch den Tumor selbst verursachten Störungen und den entzündlichen Prozessen in seiner Nachbarschaft nicht tiefgreifend verändert, jedenfalls ist seine Struktur klar erhalten. Im Papillarkörper, besonders in der nächsten Umgebung des Tumors und auch etwas tiefer herabreichend, speziell in perifollikulärer Lagerung, finden sich entzündliche, dichte, ziemlich scharf begrenzte Infiltrate, die reichlich Plasmazellen enthalten.

Bemerkenswert ist das Fehlen von in Nestform angeordneten typischen Naevuszellen. Es sind nur überaus zahlreiche, verästelte *Chromatophoren* vorhanden, die teils vereinzelt, teils mehr in unregelmäßigen Strängen und Brücken angeordnet sind. Diese Chromatophoren bilden ja auch einen bestimmten Typus von Naevuszellen. Eine besondere Beziehung dieser Pigmentzellen zu den Gefäßen läßt sich nicht nachweisen. Diese mannigfach gestalteten Pigmentzellen fehlen bzw. sind nur spärlich vorhanden an den Stellen des Papillarkörpers, an denen das zugehörige Epithel ebenfalls pigmentfrei bzw. pigmentarm ist. Zweifellos besteht eine gewisse Übereinstimmung zwischen dem Grad der Epithelhyperpigmentierung und der Massenhaftigkeit der Cutispigmentzellen. Mastzellen sind in dem ganzen Präparat reichlich vorhanden. Talgdrüsen, wie immer in der Gesichtshaut, sind gut entwickelt und zahlreich. Die Lumina einiger Schweißdrüsenausführungsgänge sind leicht cystisch erweitert. Die elastischen Fasern sind innerhalb des Tumors zugrunde gegangen, sonst aber gut erhalten.

Bei stärkerer Vergrößerung läßt sich bestätigen, daß der Tumor aus gleichartigen, im allgemeinen großen, vorwiegend runden, geblähten, mehr oder minder stark pigmentierten, ohne Zwischensubstanz regellos oder an der Peripherie mehr reihenförmig angeordneten Zellelementen besteht. Zwischen diesen finden sich aber auch unregelmäßige, mit Fortsätzen versehene, an typische, verästelte Chromatophoren erinnernde Zellen. Die Zellen haben einen breiten Protoplasmasaum, einen oder mehrere runde, lichte, chromatinarme, bläschenförmige Kerne mit 1—2 Nucleolen. Das Pigment ist feinkörnig. Oft liegen die Pigmentgranula so dicht, daß der Bau der Zellen völlig verdeckt ist. Bisweilen lagert das Pigment gerade am Zellrande besonders dicht. Eine ausgesprochen perinucleäre Lagerung des Pigments konnte nicht beobachtet werden.

Wenn zweifellos dem Gros der Zellen die Tendenz innewohnt, Kugelgestalt anzunehmen, so finden sich doch auch zwischendurch unregelmäßig gestaltete, mehr keulen- oder lanzettförmige, selbst mit pseudopodienartigen Ausläufern versehene Zellen. Ihrer durchschnittlichen Gestalt, Größe und Färbbarkeit, ferner auch der Beschaffenheit des Kernes nach, weisen die Tumorzellen die weitgehendste Übereinstimmung mit den dissoziierten, geblähten Epithelzellen auf. Am Rande des Tumors, der Berührungsstelle zwischen Tumor und Epithel ist stellenweise die Ähnlichkeit der Zellen so vollkommen, daß eine Abgrenzung nicht mehr möglich ist. Es gibt in dieser Übergangszone Bezirke, in denen kein Merkmal eine reinliche Scheidung zwischen Tumor und Epithel zuläßt. Die Frage, ob hier Epithelzellen im Begriff sind, sich in Tumorzellen umzuwandeln, oder ob Tumorzellen in das Epithel einwachsen, es substituieren, kann ganz unerörtert bleiben. Es handelt sich nur um die Festsellung der morphologischen und tinktoreillen Gleichheit beider Zellarten.

Bei starker Vergrößerung läßt sich weiterhin feststellen, daß die pseudopodienartigen, vielfach ramifizierten Ausläufer der Pigmentepithelzellen zwischen den

Epithelzellen und unter dichotomischer Verzweigung die Epithelzellen bisweilen umfassen und eine solche Ausdehnung gewinnen können, daß sie kontinuierlich vier und mehr Zellen entlang laufend zu ververfolgen sind.

Die erwähnten entzündlichen Infiltrate bestehen aus typischen Lymphocyten, geschwollenen Bindegewebszellen und Plasmazellen. Bisweilen finden sich auch in ihnen Chromatophoren. Die Chromatophoren liegen teils mehr zerstreut, teils in kleinen Gruppen oder Strängen. Ihre Form ist sehr verschieden, von kreisrunden Zellen zu vielgestaltigen, mit Ausläufern versehenen Elementen finden sich alle Übergangsstadien, doch fehlen die großen, ganz bizarren Formen, die man häufig in den sog. blauen Naevi, Naevi coerulei (*Jadassohn*), den kleinen Melanomen zu finden pflegt.

Der Pigmentgehalt der Chromatophoren ist im großen und ganzen sehr erheblich. Viele Zellen machen den Eindruck von Pigmentklumpen bzw. -kugeln, in denen der Zellkern nicht deutlich wahrnehmbar ist. In einem kleinen Infiltrat unterhalb des Tumors fanden sich einige, dicht zusammenliegende Riesenzellen, vermutlich Fremdkörperriesenzellen.

Es handelt sich also in diesem Falle um eine maligne Neubildung, die bei einem alten 67jährigen Manne auf dem Boden eines äußerst intensiv pigmentierten, flachen Naevus der linken Gesichtshälfte entstanden ist.

Histologisch ist der Naevusbezirk charakterisiert durch Hyperpigmentation und Desorganisation des Epithels, fernerhin durch die Anwesenheit von zahlreichen Cutispigmentzellen.

Der zentralgelegene Tumor wird als Carcinom angesprochen (morphologisch Übereinstimmung der Tumor- und Epithelzellen, Lagerung der Tumorzellen Zelle an Zelle ohne Intercellularsubstanz). Außer der Hyperpigmentation weist das Epithel besonders in der Umgebung des Tumors weitgehende Veränderungen auf, die durch folgende Schlagworte charakterisiert werden können: Desorganisation, Dissoziierung, Formveränderung und Dislozierung der Zellen. Diese Veränderungen decken sich mit den von verschiedenen Autoren in nicht carcinomatös entarteten und auch in bereits carcinomatös entarteten Naevi wiederholt gefundenen und als normale Naevusentwicklungsstadien aufgeführten Prozessen. Sie stellen nach meiner Meinung sekundäre pathologische, präcarcinomatöse Alterationen dar.

Fall II. Frau M., geb. K., Tischlersfrau, 72 Jahre alt. I. Nr. 5373. Aufnahme am 10. III. 1919. Klinische Diagnose: *Naevogene Tumoren* (Lentigo maligna).

Auszug aus der Krankengeschichte:

Anamnese: Pat. bemerkte 1908 einen roten Fleck, der sich auf der rechten Gesichtshälfte auf drei kleinen, von Kindheit an bestehenden Leberflecken entwickelte. Der Fleck wurde braun und blieb später dauernd braun. 1918 bekam Pat. auf dem rechten Unterkieferrand einen „Pickel", der sich auf dem bereits erwähnten braunen Fleck entwickelte und sich langsam vergrößerte. Es traten dann noch zwei weitere „Pickel" auf, die anfingen zu wuchern. Pat. behandelte sich selbst mit Salben. Ärztliche Behandlung fand nicht statt. Da die Wucherungen sich ständig vergrößerten, ließ sie sich in die Univ.-Hautklinik aufnehmen. Sie klagte nur über Brennen und leichtes Bluten an dem befallenen Unterkieferrand.

Status praesens: Die Haut des Gesichts ist von zahlreichen Altersfurchen durchzogen, fühlt sich weich und warm an. Auf der rechten Seite ist die Haut des Unterkiefers vom Ohrläppchen anfangend nach unten etwa in Ausdehnung einer kleinen Kinderhand krankhaft verändert. Der nach dem Ohr zu liegende Teil der Haut ist dunkel- bis schwarzbraun pigmentiert. Man fühlt auf und in der Haut vereinzelte, unscharf begrenzte, schrotkorngroße Verdickungen. Mitten in dem pigmentierten Bezirk befindet sich eine etwa bohnengroße, mit einer schwarzen Kruste bedeckte, nach Entfernung der Kruste zerklüftete, leicht blutende Vorwölbung, die sich hart anfühlt und sich mit der Haut gut verschieben läßt. Vom Unterkieferwinkel ab nach vorne zu nimmt die befallene Hautpartie eine rötlich bläuliche Verfärbung an. Man sieht auch hier am Rande vereinzelte pigmentierte Stellen. Inmitten dieses geröteten Hautbezirkes befindet sich ebenfalls eine gut bohnengroße, blumenkohlartige, granulierende Vorwölbung, die mit Sekret bedeckt ist. Auch diese Geschwulst läßt sich mit der Haut gut verschieben. Es besteht keine wesentliche Schmerzhaftigkeit. Beide kleinen Tumoren ragen aus der Umgebung steil hervor, sind im Durchschnitt $^1/_4$ cm hoch. Rechts ist eine bohnengroße, submaxillare, indolente Drüse fühlbar. Am 10. I. 1920 Excision der gesamten befallenen Hautpartie in toto (Lokalanästhesie; Deckung durch Hautlappen; Heilung per primam).

Das gesamte, aus therapeutischen Gründen excidierte Stück wurde in Hellyscher Flüssigkeit fixiert, in steigendem Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet und eine Reihe von Serien geschnitten (über 800 Schnitte). Außer den üblichen Färbemethoden kamen auch zur Darstellung feinster Bindegewebefasern die von Mallory und Bielschowski angegebenen Methoden, ferner zur Darstellung der Protoplasmafaserung Spezialfärbungen in Anwendung, außerdem die Ernstsche modifizierte Gramfärbung zur Prüfung von Hornsubstanz.

Befund bei makroskopischer bzw. Lupenbetrachtung: Die vorliegenden Schnitte haben durchschnittlich eine Länge von etwa 0,4 cm. Epithel und Cutis bilden einen 0,1 cm breiten, bandförmigen Streifen, der sich scharf von der 0,3 cm breiten, fettreichen, und deshalb hell und licht erscheinenden Subcutis absetzt. Da die Subcutis sich auch bei stärkerer Vergrößerung als vollkommen normal erweist, bleibt sie von einer weiteren Besprechung ausgeschaltet.

Im Zentrum des Präparates erhebt sich ein kleinlinsengroßer Tumor, der zwar nicht ulceriert ist, dessen Oberfläche infolge von Einkerbungen und kleinen zungenförmigen Auswüchsen eine unregelmäßige Oberfläche besitzt. Im großen und ganzen besteht er aus einem kompakten Gewebe. Nahe an seiner Oberfläche finden sich einige Hohlräume. Schon bei Lupenvergrößerung lassen sich auch innerhalb des Tumors Hornperlen erkennen. Das Epithel der übrigen Teile des Schnittes ist stellenweise verdickt. In einer 0,1 cm betragenden Entfernung nach rechts von dem Tumor nimmt diese Epithelverdickung stärkere Dimensionen an. Es tritt hier ein rundlicher, massiver, kleinstecknadelkopfgroßer, keine Niveauveränderungen der Oberfläche bewirkender, mit dem Epithel in Zusammenhang stehender Tumor hervor.

Im Papillarkörper ist stellenweise eine mehr oder minder beträchtliche Infiltratbildung erkennbar. Außerdem sieht man degenerative Veränderungen des Bindegewebes, wie sie in der Gesichtshaut älterer Leute so gut wie regelmäßig zur Beobachtung kommen. In Strängen und Nestern angeordnete epithelähnliche Naevuszellen sind nicht vorhanden, wohl aber Cutispigmentzellen.

Der subepithelial gelegene, in die tieferen Cutisschichten hinabreichende, mit dem Epithel durch schmale Brücken in Verbindung stehende Tumor besteht aus fast gleichartigen Zellen. Die Differenzen dürften im wesentlichen darauf zurückzuführen sein, daß natürlicherweise manche Zellen im Quer- und andere Zellen

im Längsschnitt getroffen sind. Die Form der Zellen ist vorwiegend spindelförmig. Der Kern ist relativ licht, chromatinarm, von länglicher Form. Zelle lagert ohne Intercellularsubstanz an Zelle. Nur hier und da finden sich einige hyalin entartete Reste des ehemaligen Cutisbindegewebes. Bemerkenswert erscheint, daß bisweilen Andeutungen einer konzentrischen Schichtung einiger Zellen zu finden sind. Ohne diese, ferner ohne den direkten Zusammenhang mit dem Epithel und die Ähnlichkeit mit den benachbarten alterierten Epithelzellen wäre es schwierig, ein Spindelzellensarkom auszuschließen.

Der größere, die Haut überragende Tumor ist in den Grundzügen dem eben beschriebenen sehr ähnlich, aber wesentlich komplizierter gebaut. An Stelle der in dem kleinen Tumor .vorhandenen konzentrischen Schichtung einiger Zellen sind relativ sehr große Hornkugeln (Färbung nach *Ernst*) getreten und die unterhalb des Tumors gelegenen zahlreichen, erweiterten Gefäße erfahren innerhalb desselben eine kavernöse Erweiterung. Diese Kavernen sind vielfach strotzend mit Blutzellen gefüllt. Bindegewebsfasern sind auch in reichlicher Menge vorhanden. Sie umscheiden hier und da einzelne Teile des Tumors. Die epithelähnliche Lagerung der Zellen ohne Zwischensubstanz ist dadurch nicht beeinträchtigt. Zu erwähnen bleibt noch die relativ große Zahl von Pigmentzellen, die sich innerhalb des Tumors befindet.

Im Papillarkörper fällt die bereits erwähnte, stark ausgebreitete senile Degeneration auf, ferner vielfach erweiterte Gefäße. Die entzündliche Infiltration ist in der Umgebung der Tumoren besonders stark ausgebreitet und tritt überall da vermehrt hervor, wo die Epithelveränderungen größere Dimensionen annehmen. In der Nähe des kleinen Tumors befindet sich ein Fremdkörperriesentuberkel, der möglicherweise zugrunde gegangener Hornsubstanz seine Entstehung verdankt. Auch die Cutispigmentzellen sind vielerorts sehr reichlich vorhanden. Oft auch fehlen sie auf weiten Strecken, selbst wenn das Epithel sehr intensiv pigmentiert ist. Andererseits findet man sie auch da in großer Menge, wo das Epithel pigmentfrei bzw. pigmentarm ist. Bei genauerem Studium des Epithels, zunächst schon bei schwacher Vergrößerung gelangt man zu der Überzeugung, daß überhaupt kein einziger Abschnitt des ganzen Präparates als völlig normal zu bezeichnen ist. Sieht man vorläufig von den ausgesprochen carcinomatös entarteten Stellen vollständig ab, so zeigt sich, daß von den bekannten Prozessen der Lockerung, Desorganisation der Basalzellenschicht bzw. des ganzen Epithels, der Dissoziierung und Dislozierung einzelner Epithelzellen oder Gruppen solcher, dieser oder jener Prozeß in mehr oder minder starker Ausbreitung nachweisbar ist. Man findet Abschnitte, bei denen die Epitheleutisgrenze noch absolut scharf, intakt ist, wenn auch innerhalb des Epithels pathologische Zellveränderungen im Gange sind. Das an das Epithel angrenzende Bindegewebe ist in diesen Zonen ununterbrochen, bei der Färbung nach *van Gieson* tritt es leuchtend rot hervor. Stellenweise läßt ein etwas plumpes klumpiges Aussehen der Bindegewebsfasern auf hyaline Degeneration schließen.

Im großen und ganzen scheinen die ersten Epithelveränderungen sich in der Basalzellenschicht abzuspielen. Von einer Palisadenstellung gleichartiger ovaler Zellen mit dunkelgefärbtem Kern kann keine Rede sein. Die einzelnen Zellen sind vergrößert, vielfach kubisch und unregelmäßig gestaltet und jedenfalls in Größe und Form sehr unterschiedlich. Das Stratum spinosum wird in ähnlicher Weise von teils ovalen, spindelförmigen, halbmondförmigen, polygonalen oder auch runden, aufgeblähten Zellen mit bläschenförmigem Kern gebildet, zwischen denen sich stellenweise auch kleinere Epithelzellen mit dichtem chromatinreichen Kern finden. Häufig sieht man um einzelne Zellen einen schmalen Hof, einen kleinen Hohlraum. Der Pigmentgehalt der Zellen ist wechselnd, aber nirgends auch nur annähernd

so stark wie im Falle I. Es handelt sich also um Zellveränderungen, Verschiebungen innerhalb des gegebenen Rahmens ohne Überschreitung und Durchbrechung der Epitheleutisgrenze. An diese Umwandlungsprozesse, die die in den normalen Grenzen liegenden Epithelzellen betreffen, schließen sich nun andersartige Wucherungsvorgänge an. Die untersten Zellen treten einzeln oder in kleinen Gruppen aus dem ursprünglichen Zellverband mehr oder weniger vollkommen heraus. Die vorher glatte, bandartige Grenzzone wird also durchbrochen, aufgesplittert. Wir sehen hier die allmähliche Loslösung und Abtropfung der metaplasierten Epithelzellen. Die Wucherungsvorgänge beschränken sich keineswegs auf das Stratum germinativum. Nur die obersten Epithelzellagen bleiben von dem Prozeß verschont. Das Stratum spinosum ist stark in Mitleidenschaft gezogen. Für alle von den Autoren beschriebenen Variationen des Prozesses der Umwandlung der Epithelzellen zu Naevuszellen lassen sich Beispiele an vielen Präparaten dieses Falles finden. An manchen Stellen sind die Wucherungsvorgänge so stark, daß das Epithel auf das 2—3fache verbreitert erscheint. An solchen Stellen wird man wohl mit Recht eine bereits ausgesprochene carcinomatöse Entartung annehmen können. Keineswegs ist die Anordnung der verschieden hochgradig entwickelten Veränderungen so, daß in der Richtung nach dem zentralen Carcinom ein stetiges Anwachsen der pathologischen Veränderungen zu verzeichnen wäre, bzw. daß also mit wachsender Entfernung von dem Carcinom die pathologischen Veränderungen mehr und mehr abebben. Wenn schon natürlich die nächste Umgebung des Carcinoms die stärksten Veränderungen aufweist, so finden sich doch auch sonst ganz unvermittelt hochgradig veränderte Abschnitte plötzlich zwischen relativ geringfügig veränderten.

In diesem zweiten Falle handelt es sich also um eine 72jährige Frau, bei der sich auf dem Boden einiger, seit der Kindheit bestehender Naevi pigmentierte, maligne Tumoren entwickelt haben. Die Lagerung der Zellen in epithelähnlichem Verbande, die morphologische Ähnlichkeit der Tumorzellen mit angrenzenden Epithelzellen, ferner der sehr ausgesprochene Verhornungsprozeß und der direkte Zusammenhang der Tumoren mit dem Epithel beweisen, daß nicht eine sarkomatöse, sondern carcinomatöse Entartung hier vorliegt. Dieser Tumorentwicklung ging das Auftreten eines roten Flecks, der allmählich braun wurde und persistierte, voraus. Etwa 10 Jahre vor dem Einsetzen der malignen Entartung begann diese Fleckbildung. Bei Entartung von pigmentierten Naevi wird auch sonst relativ häufig als Vorzeichen der beginnenden malignen Veränderung ein Intensivwerden der Färbung des Naevus beobachtet. Der Vorgang, daß scheinbar auf völlig normaler Haut im höheren Alter pigmentierte Flecke auftreten, die schließlich zur Tumorbildung führen, wurde zuerst 1892 von *Hutchinson* als Lentigomelanosis beschrieben. Heute wird man wohl allgemein annehmen, daß es sich hier nur scheinbar um einen normalen Hautbezirk gehandelt hat, daß vielmehr angeborene Bildungsanomalien vorliegen, die plötzlich infolge irgendwelcher Wachstumsvorgänge sichtbar werden, daß es sich also um Vorgänge handelt, die in das Gebiet der Entwicklung von Naevi bzw. naevusartiger Gebilde zu verweisen sind. Früher wurde z. B. von *Fox* der Einwand erhoben, diese Flecken träten nur in höherem

Alter auf, wenn die Zeit, in welcher sich Mäler entwickeln, längst überschritten sei. Dieser Einwand dürfte heute nicht mehr aufrecht zu erhalten sein, nachdem allgemein angenommen wird, daß die Naevi tardifs ihrer Ätiologie und Wesenheit nach völlig übereinstimmen mit den bei der Geburt oder bald nach der Geburt sichtbaren Naevi. Gerade unser zweiter Fall, bei dem die Pigmentflecken in unmittelbarer Umgebung, in direktem Anschluß an die seit frühester Jugend bestehenden Naevi aufgetreten sind, dürfte fast einen Beweis darstellen für die Zusammengehörigkeit solcher Flecken und gewöhnlicher Naevi.

Die histologischen Bilder unseres Falles bieten nach den vorausgegangenen Besprechungen nichts Neues. Genau wie bei *Laraß* tritt in diesem carcinomatös entarteten Naevus der Abtropfungsprozeß und die Epitheldesorganisation in geradezu klassischer Weise in Erscheinung. Wir konstatieren also die völlige Übereinstimmung unserer Befunde mit denen von *Laraß*, die dieser Autor, wie bekannt, mit Naevuszellbildungsprozessen identifiziert. *Fox*, der ähnliche Fälle beschrieben hat, behauptet ebenfalls, es sei unmöglich, beide Prozesse voneinander zu unterscheiden, weil sie ja auch identisch seien. Er läßt es von dem Verhalten und der Funktion der Cutiszellen abhängen, ob der Vorgang der Abtropfung schließlich zur Naevus- oder zur Carcinombildung führt, d. h. also, ob das normale Gleichgewicht zwischen Epithel und Bindegewebe erhalten bleibt oder das Epithel den Widerstand des Bindegewebes überwindet und dann hemmungslos weiter wuchert. Nach meiner Meinung erscheinen die Prozesse deshalb gleich, weil sie tatsächlich verwandt oder identisch sind. Ich glaube, daß die vielfach als embryonale Vorgänge gedeuteten Bilder bereits präcarcinomatöse bzw. carcinomatöse Prozesse darstellen.

In den mitgeteilten Fällen handelt es sich stets um eine Umwandlung eines pathologischen Bezirkes in einen malignen Tumor. In der Literatur werden auch noch andersartige Beobachtungen mitgeteilt. Das Auftreten von pigmentierten Geschwülsten in Lymphdrüsen und in inneren Organen veranlaßt, den Ausgangspunkt dieser Neubildungen festzustellen und führt zum Auffinden von Naevi, die klinisch keinerlei Veränderungen aufweisen, aber doch als Ausgangspunkt dieser melanotischen Tumoren angesehen werden. *Eve* rät direkt, in allen Fällen einer unbekannten Drüsenschwellung von malignem Charakter, an das Vorhandensein naevogener Metastasen zu denken. Er stützt sich auf folgende Beobachtungen: Bei einer 30jährigen Frau fand er oberhalb des Poupartschen Bandes rechts eine starke Drüsenschwellung. Bei Besichtigung der Haut fand er einen weichen pigmentierten, erbsengroßen Naevus nahe am Nabel und außerdem auf dem Abdomen drei kleinere Naevi. Er zweifelt nicht daran, daß die Drüsenschwellung „was secondary to changes in the mole". Leider liegt keine histologische

Untersuchung des Naevus vor. In einem zweiten Falle fand er bei der Sektion eines 45 jährigen Mannes melanotische Tumoren in der Leber, für die angeblich nur ein gewöhnlicher pigmentierter Naevus des Rückens als Ausgangspunkt angenommen werden konnte. In einem dritten Fall fand er auf dem Oberschenkel einen gewöhnlichen Naevus, nachdem eine Drüsenschwellung in der rechten Inguinalgegend, verbunden mit ischiasartigen Schmerzen, zu einer Besichtigung der Haut Veranlassung gegeben hatte. In diesem Falle wurde die Diagnose Melanom später dadurch erhärtet, daß sich eine merkwürdige Form von diffuser Pigmentierung der Haut entwickelte, die bisweilen bei dieser Erkrankung vorkommen soll. Der Tod trat ein infolge von Kachexie. Und die histologischen Veränderungen der Drüsen?

Auch wir hatten vor einiger Zeit Gelegenheit, auf der Frauenabteilung der Klinik einen ähnlichen Fall zu beobachten, den ich nur in aller Kürze anführen will. Bei einer jungen Frau traten in wenigen Monaten unzählig viele, teils intensiv pigmentierte Tumoren der Haut und auch der inneren Organe auf. Die erste Tumorbildung zeigte sich unter dem linken Ohr in der Parotisgegend. Die Pat. gibt selbst an, sie habe die Entstehung des Knotens beobachtet im Anschluß an eine durch Kratzen herbeigeführte Läsion eines auf dem Knoten befindlichen kleinen Leberfleckes. 3 Monate nachdem die Pat. durch Kratzen den Tumor verletzt hatte, kam sie in unsere Behandlung. Zu dieser Zeit zeigte der kleine Naevus, der von einem depigmentierten Saume umgeben war, klinisch keinerlei Reizungs- oder Wucherungsvorgänge.

Derartige Fälle bedürfen noch einer sehr genauen Untersuchung der Naevi selbst, wenn auch die von den Autoren angenommenen Zusammenhänge zwischen klinisch unverändertem Naevus und der Aussaat von melanotischen Tumoren angenommen wird, so fehlt doch der Beweis, solange nicht ein anatomisches Substrat erbracht ist.

Die besondere Neigung der Naevi, die Disposition, speziell der pigmentierten zur malignen Entartung, darf als feststehende, längst bekannte, allen Ärzten und vielfach auch Laien vertraute Erfahrungstatsache gelten. Schon *Durante*, der allererste Vertreter der epithelialen Herkunft der Naevuszellen, glaubte auf Grund eigener, unerfreulicher Beobachtungen eine Prädisposition der Muttermäler zur Entwicklung bösartiger Geschwülste annehmen zu müssen und auch sonst findet man vielfach dem gleichen Gedanken in dieser oder jener Form Ausdruck gegeben. *Rettler* z. B. vermutet schlummernde Keime zur Geschwulstbildung in den Naevi und *Tailhefer* kommt zu dem Schluß, daß die Naevi wirklich latente Carcinome in sich bergen. Es existieren auch statistische Angaben über die Häufigkeit naevogener Tumoren. *Renoul* hat 57 derartige Fälle aus der Literatur und 51 aus dem Material von *Malherb* zusammengestellt. *Rave* wies nach, daß in 55 Fällen maligne Tumoren ihren Ursprung aus einem Mal oder einer Warze genommen hatten. *Just* zählte unter 54 Fällen 23 mal ein Muttermal als Ausgangspunkt. Auf die Frage, in welchem Prozentsatz die naevogenen Tu-

moren als Carcinome oder Sarkome angesprochen wurden, gehe ich nicht ein. Häufig wurde die Diagnose ohne mikroskopische Untersuchung nur auf Grund des klinischen Bildes oder nach oberflächlicher unzureichender mikroskopischer Betrachtung gestellt. Es ist weiterhin zu beachten, daß die Deutung des oft schwer zu bestimmenden histologischen Befundes bisweilen wesentlich beeinflußt wurde von der herrschenden Anschauung über die Herkunft der Naevuszellen bzw. von der Stellungnahme des Untersuchers zu dieser Frage.

Von Interesse dürfte die folgende Angabe *Renouls* sein, die einen Unterschied im Alter der Patienten erkennen läßt, je nachdem die melanotische Geschwulst sich auf einem Naevus entwickelte oder ohne Beziehung zu einem solchen war. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit naevogenen Tumoren betrug 31—40 Jahre, das der anderen 51—60 Jahre. Demnach müßten die Naevi aus äußeren oder inneren Gründen einer besonders frühzeitigen malignen Entartung ausgesetzt sein. *Eve* gibt an, daß unter 145 Fällen 5 Patienten waren, die im Alter von 1—10 Jahren standen und 2 zwischen 10 und 20 Jahren.

Bei der Entwicklung des Naevus zum malignen Tumor entscheidet *Renoul* 5 Perioden: Zunächst eine Latenzzeit, in der nur der Naevus existiert. Dann folgt die Zeit der lokalen Transformation. Es bestehen leichte subjektive Beschwerden, die den Patienten zum Kratzen veranlassen, langsam beginnt sich der Tumor bei gutem Allgemeinbefinden zu entwickeln. In der 3. Periode setzen periphere Ausdehnung und regionäre Metastasenbildung ein. Daran schließt sich die Drüsenschwellung an und endlich allgemeine Ausbreitung der Tumoren. Sehr häufig wird die Entstehung der naevogenen Neubildung auf ein Trauma zurückgeführt. So gibt z. B. *Rave* an, unter seinen 55 Fällen sei 19 mal ein Trauma die letzte Veranlassung zur Entstehung der Geschwulst gewesen. *Just* konnte in 23 Fällen 9 mal eine vorhergehende Verletzung feststellen. Mannigfacher Art sind die von den verschiedenen Autoren angeführten Traumen. Zunächst ist zu unterscheiden zwischen einmaligen und fortgesetzten, oder häufig wiederholten chronischen Einwirkungen, Stoß, Schlag oder chirurgischer Eingriff auf der einen Seite und fortgesetztes Reiben, Kratzen, Druck eines Tragbandes, eines engen Stiefels, eines Säbelgurtes, häufige Verletzungen mit dem Rasiermesser, dem Thermokauter oder ähnlichen Instrumenten auf der anderen Seite. Auch Unsauberkeit soll eine Rolle spielen. Die Unebenheit und Behaartheit des Naevus befähigen ihn feste und flüssige Stoffe aufzunehmen und festzuhalten. *Renoul* geht soweit zu behaupten, die Naevi soignierter Leute der höheren Stände seien gutartig, während die der arbeitenden Stände infolge zahlreicher Irritationen und geringer Hautpflege leicht entarteten.

Es finden sich keine Angaben darüber, ob das Intervall zwischen Trauma und Geschwulstbildung verschieden lang ist, je nachdem es

sich um Carcinome oder Sarkome handelt. Daß es unter Umständen groß sein kann, beweist (zitiert nach *Laraß*) ein von *Birch-Hirschfeld* angeführter Fall. Es fanden sich bei der Sektion melanotische Lebertumoren bei einem Patienten, bei dem vor 7 Jahren eine kleine primäre Pigmentgeschwulst der Haut operativ entfernt worden war. Bei einem von *Lubarsch* sezierten Fall hatte die operative Entfernung des primären melanotischen Tumors der Kopfhaut 3 Jahre vorher stattgefunden.

In bezug auf maligne Tumoren, die sich aus Narben entwickeln, wird behauptet, daß Sarkome sich bald nach dem Vernarben der Wunde bilden, das soll heißen, in einer Zeit, wo die Gewebe noch sehr gefäßreich und die Epithelschicht noch verhältnismäßig dünn sei, wohingegen Carcinome meistens erst nach vielen Jahren in den Narben auftreten, das soll heißen, zu einer Zeit, wo das Gewebe gefäßarm und trockener als das normale Gewebe sein soll.

Es ist recht schwierig, bei einem Prozeß, bei dem wir mit so vielen unbekannten Faktoren rechnen müssen, die Bedeutung des Traumas richtig zu bewerten. Speziell scheint mir der chirurgische Eingriff häufig erst dann stattzufinden, wenn subjektive, eventuell noch geringfügige Beschwerden oder das Einsetzen eines auffallenden Wachstums ihn wünschenswert erscheinen lassen; mit anderen Worten, wenn nicht mehr ein pigmentierter Naevus, sondern eine in Entwicklung begriffene maligne naevogene Neubildung vorliegt. Dutzendweise werden doch aus wissenschaftlichen Gründen Naevi zwecks histologischer Untersuchung ohne unliebsame Nacherscheinungen excidiert. Meist ist, selbst wenn die Excision des Naevus zufällig erfolgte, wie z. B. im folgenden Falle *Durantes* die Entstehung einer Geschwulst durchaus nicht ohne weiteres mit dem chirurgischen Eingriff und dem Naevus in Zusammenhang zu bringen. Ein Mann von 47 Jahren ließ sich von *Durante* eine taubeneigroße Dermoidcyste des linken Oberschenkels exstirpieren, an deren Peripherie sich ein erbsengroßer Naevus befand, der durch den Schnitt mit entfernt wurde, aber wie sogleich mikroskopisch nachgewiesen wurde, nicht ganz vollständig. Bald darauf beobachtete *Durante* in der Narbe eine Verhärtung und nahm eine zweite ausgiebige Exstirpation vor. In der Tat ergab die histologische Untersuchung, daß in der Narbe sich ein Riesenzellensarkom zu bilden begonnen hatte. Wie ist dieser Fall aufzufassen? Für die Anhänger der epithelialen Naevusgenese kann zwischen Naevus und Sarkom keine direkte Beziehung bestehen. Sieht man von dieser theoretischen Betrachtung aber vollkommen ab, so läßt sich keineswegs ausschließen, daß die Entwicklungsstörung, die zur Bildung der Dermoidcyste geführt hat, nicht auch den Mutterboden des Riesenzellensarkoms darstellt. So dürften viele Fälle als nicht bewiesen zurückzuweisen sein.

Betrachten wir nun die Frage, welche Beziehung zwischen Trauma und nachfolgendem naevogenen Tumor besteht, unter Berücksichtigung der in dieser Abhandlung besonders erörterten und von mir als präcarcinomatöse Vorgänge gedeuteten Veränderungen. Sie stellen zweifellos eine Bindeglied dar, das geeignet sein dürfte, den ganzen Hergang dem Verständnis näher zu bringen. Zunächst müßte entschieden werden, sind diese Veränderungen das Resultat des Traumas bzw. der fortgesetzt wirkenden Traumen, oder wird die Geschwulstbildung nur dann stattfinden, wenn das Trauma einen durch präcarcinomatöse Veränderungen günstig vorbereiteten Boden trifft. Die Entscheidung dieser grundlegenden Frage ließe sich eventuell experimentell an Tieren herbeiführen, wenn in der Weise systematisch Versuche angestellt würden, daß Naevi teilweise excidiert und histologisch untersucht würden. Der zurückgebliebene Naevusteil müßte dann ohne oder nach weiterer chemischer oder mechanischer Reizung nach längerer Beobachtungszeit entfernt werden. Es müßte sich dann zeigen, ob im Sinne einer präcarcinomatösen Entartung veränderte Naevi sich nach einem Eingriff prinzipiell anders verhalten als Naevi, die keine derartigen Veränderungen aufweisen. So könnte es vielleicht gelingen, „das anatomische Substrat der Neigung des Pigmentmales zur Malignität" zu zeigen, nach welchem nach *Abesser* notwendigerweise zu suchen ist.

Das vorliegende Material ist in keiner Weise geeignet, über die normale Entstehung des Pigments Aufschluß zu geben, denn sicherlich liegen nicht, wie das von *Wieting* und *Hamdi* gefordert wird, unkomplizierte Vorgänge und klare Zellformen vor. Daher bleiben alle diesbezüglichen Erörterungen vollkommen ausgeschaltet. Hervorgehoben sei nur, daß nach dem heutigen Stande der Wissenschaft die Fähigkeit des Epithels Pigment zu bilden und die Anwesenheit eines intracellulären Fermentes im Protoplasma der Basalzellen, auf Grund dessen die Epidermis befähigt ist, Melanin zu bilden, eine gesicherte wissenschaftliche Tatsache zu sein scheint. Es kann kein Zweifel darüber herrschen, daß dem Pigment bei der Umwandlung der Epithelzelle zur Naevuszelle eine große Bedeutung zukommt. Man weiß aber nicht, in welcher Weise das Pigment wirkt, und ob die Umwandlung unbedingt an die Anwesenheit des Pigments gebunden ist. *Marchand* meint, möglicherweise kann eine abnorm reichliche Zufuhr von Pigment oder einem abnorm beschaffenen Pigment die indifferenten wucherungsfähigen Naevuszellen zu einer fortschreitenden Proliferation anregen, aber auch zugleich ihre Natur gänzlich verändern. Nach *Laraß* übt die Pigmentanhäufung vielleicht einen irritativen Einfluß aus. *Kyrle* geht weiter. Für ihn ist die Pigmentierung eine conditio sine qua non für diesen Umwandlungsprozeß. Da er einerseits glaubt, völlig unpigmen-

tierte Epithelzellen könnten nicht zu Naevuszellen werden und andererseits bestätigt, daß unpigmentierte Zellen den Metaplasierungsprozeß erleiden können, nimmt er zu einer Hypothese Zuflucht, indem er die unpigmentierten Zellen früher pigmentiert gewesen sein läßt. *Fick*, *Unna* und *Dalla Favera* glauben, Naevuszellenbildung und -wucherung einerseits, Vermehrung des Pigments andererseits seien zwei koordinierte, parallel verlaufende, häufig aber auch nicht miteinander kombinierte Vorgänge, die von derselben kongenitalen Ursache herrührten. Nach den Beobachtungen von *Unna* und *Delbanco* und auch *Kyrle* kann eine Wucherung und Metaplasie des Epithels ohne Pigmentierung stattfinden, dagegen scheint eine Absplitterung metaplasierter Epithelien in nicht pigmentierten Naevi, noch nicht präzise beobachtet zu sein (*Delbanco* und *Judalewitsch*). Wenn also, wie erwähnt, von *Unna* in dem Pigment nicht die eigentliche Ursache des Umwandlungsprozesses gesehen wird, so soll nach ihm doch dem Pigment eine Epithelwucherung und Epithelzerstörung begünstigende Eigenschaft innewohnen, dadurch, daß es die Metaplasie des Deckepithels, den Verlust des Stachelpanzers durch seine erweichenden Eigenschaften, die speziell auf die Epithelfaserung wirken sollen, beschleunigе. Nach *Judalewitsch* sind die größten Epithelveränderungen mit der stärksten Ansammlung von Pigment vergesellschaftet. Auch *Dalla Favera* hat den Eindruck gewonnen, daß ein starker Pigmentgehalt die Zellablösung erleichtere. Besteht meine Auffassung zu Recht, daß die Autoren vielfach präcarcinomatöse Veränderungen als Naevusentwicklungsprozesse angesprochen haben, dann wird man kaum geneigt sein, dem Pigment eine kausale Bedeutung bei der Aufsplitterung der Zellen zuzuerkennen.

Daß andererseits die Gegenwart und Menge des Pigments auch in diesem Falle nicht bedeutungslos und gleichgültig sein dürfte, beweist die klinische Erfahrung, die von *Winiwarter* in dem Satz zusammengefaßt hat: „Je intensiver die Pigmentierung, desto bösartiger ist im allgemeinen die Geschwulst."

Schlußzusammenfassung.

Bei der Beurteilung der histologischen Bilder der pigmentierten weichen Naevi muß eine scharfe Trennung zwischen primären Bildungs- und nachfolgenden Wachstums- bzw. Entartungsprozessen Platz greifen. Die bei der histologischen Untersuchung eines Teiles der Naevi anzutreffenden, mit einer vollkommenen Desorganisation des Epithels einhergehenden und zur Ablösung einzelner metaplasierter Zellen oder Zellgruppen führenden Veränderungen werden im Gegensatz zu der bisher geltenden Anschauung im Sinne von alterativen, eventuell präcarcinomatösen Prozessen gedeutet. Diese Auffassung bezieht sich in erster Linie auf *alte* Naevi *Erwachsener*; möglicherweise hat sie auch

Geltung für alle im *späteren Lebensalter* in die Erscheinung tretenden Naevi. Vielleicht sogar sind alle abnormen Proliferationsvorgänge der Naevi pathologische Prozesse, so daß nur bei Naevi von *Embryonen* und *Frühgeburten*, eventuell noch *Neugeborenen genetische* Vorgänge zu erkennen sind.

Diese Hypothese stützt sich auf folgende Überlegung und Beobachtung: Die von *allen* Autoren beschriebenen destruierenden Prozesse machen den Eindruck pathologischer Vorgänge. Es ist logischerweise höchst unwahrscheinlich, in jahrzehntelang bestehenden Naevi auf genetische, gewissermaßen embryonale Prozesse zu stoßen. Es entspricht unseren heutigen Vorstellungen, daß die gar nicht selten im mittleren und höheren Alter erst sichtbar werdenden Naevi nicht sich neubildende, sondern pathologisches Wachstum aufweisende, *kongenital* angelegte Naevi darstellen. Die Befunde *Kyrles* scheinen in diesem Sinne zu sprechen. Es ist nicht anzunehmen, daß in den Naevi bei alten Individuen gleichzeitig *dicht* nebeneinander sich an ein und demselben Naevus carcinomatöse und genetische Prozesse abspielen. Ein definitiver Beweis für die Richtigkeit dieser Hypothese kann evtl. experimentell erbracht werden.

Dem Pigment und dem Trauma wird man keine kausale, wohl aber eine begünstigende Wirkung zuerkennen. Die Recklinghausensche Erkrankung, früher Neurofibromatosis genannt, jetzt als Neurinomatose aufgefaßt, kann möglicherweise, wenn sie sich als Systemerkrankung im Sinne *Verocays* erweist, als Stütze der Theorie der epithelialen Genese der Naevi dienen, desgleichen die *Bloch*sche Dopareaktion.

Die Ableitung aller Chromatophoren ausschließlich von Bindegewebszellen (*Ribbert*) oder ausschließlich von Epithelzellen (*Abesser*) ist nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse nicht als erwiesen zu betrachten.

Ist die hier gegebene Darstellung zutreffend, dann sind die Naevi kongenital angelegte Bildungsanomalien, bei denen eventuell sehr frühzeitig ganz schleichend einsetzende und äußerst langsam fortschreitende sekundäre Alterationen eine möglicherweise oder sicher später einsetzende krebsige Entartung vorbereiten oder einleiten. Es bleibt also zu untersuchen, ob diese Alteration ein progressiver Prozeß ist, der zum Stillstand kommen kann, ob es sich eventuell um einen progressiven Prozeß handelt, bei dem, falls das Individuum alt genug wird, die Carcinombildung mit Notwendigkeit den Abschluß bildet, oder ob diese Alteration nur Bedingungen schafft, die unter Umständen zusammen mit anderen Reizen zur Krebsentwicklung führen.

Somit dürfte vielleicht ein Weg gezeigt sein, um mit Hilfe des systematischen Studiums alterativer Naevusprozesse eventuell allgemein gültige Aufschlüsse über die Carcinomgenese zu erhalten.

(Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand: Prof. *C. Kreibich*].)

Zur Bewertung der Goldsolreaktion im syphilitischen Liquor cerebrospinalis.

Von

Dr. Erwin Pick.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 7. März 1923.*)

Die von *C. Lange* im Jahre 1912 in die Liquordiagnostik eingeführte Goldsolreaktion (G.-R.) hat erst in den letzten Jahren eine allgemeinere praktische Anwendung und damit eine entsprechende Würdigung gefunden. Wenn sie auch nicht alle Hoffnungen erfüllt hat, die anfangs an sie geknüpft wurden, so muß man sie doch als eine der feinsten und praktisch brauchbarsten Kolloidreaktionen des Liquor cerebrospinalis anerkennen, neben welcher sich nur die Mastixreaktion als gleichwertig behaupten konnte. Insbesondere für den Venerologen ist die G.-R. dadurch so wertvoll geworden, daß sie einen für Lues höchst charakteristischen Reaktionstypus (Lueskurve) aufweist und den anderen Liquorreaktionen an Empfindlichkeit nicht nachsteht, ja nach Ansicht mancher Autoren in dieser Hinsicht sogar alle übrigen Reaktionen weit übertrifft, so daß sie sehr häufig als alleinige positive Reaktion angetroffen wird. Würde dies tatsächlich in einwandfreier Weise zutreffen, dann müßte der G.-R. insbesondere in jenen Fällen, wo sie isoliert positiv auftritt, ein entscheidender Einfluß auf die Beurteilung des Liquorbefundes eingeräumt werden. Bevor wir uns entschließen, einer physikalisch-chemischen Reaktion eine derart schwerwiegende Rolle zuzuerkennen, müssen wir uns über die Verläßlichkeit des Verfahrens und über seine Fehlerquellen in vollkommen objektiver Weise klar zu werden suchen. Gerade in der Beurteilung dieser Frage ist vielfach nicht genügend kritisch vorgegangen worden.

In erster Reihe sind die nicht geringen technischen Schwierigkeiten zu betonen, mit welchen wir bei der G.-R. zu kämpfen haben. Als erste Forderung ist die Herstellung einer einwandfreien kolloidalen Goldlösung aufzustellen, welche die Voraussetzung für verwendbare und verläßliche Resultate bildet. Schon hier beginnen die Schwierigkeiten, die restlos zu beseitigen bis heute nicht gelungen ist. Wir sind

von der Herstellung einer einheitlichen Goldlösung, die allein einen Vergleich der Resultate der einzelnen Laboratorien gestatten würde, noch weit entfernt. So muß sich der einzelne damit begnügen, sich eines Verfahrens zu bedienen, das mit möglichst großer Verläßlichkeit die Herstellung von gleichartigen Lösungen gestattet. Aber auch die ständige Anwendung desselben Verfahrens gewährleistet keineswegs Goldlösungen von stets gleichbleibender Empfindlichkeit. Der kritische Untersucher findet bald, daß aus der Farbe der Lösung kein sicherer Schluß auf die Empfindlichkeit zu ziehen ist, daß zwei ganz gleich erscheinende Sole sich in ihrer Ausflockungsbereitschaft in weiten Grenzen unterscheiden können. Andererseits ist es auch im klinischen Betriebe unmöglich, alle Goldlösungen, die nur die geringsten Abweichungen von der „normalen" Empfindlichkeit aufzuweisen scheinen, als unbrauchbar auszuschalten, abgesehen davon, daß der subjektiven Empfindung in der Beurteilung dieser Frage der weiteste Spielraum geboten ist.

Zur Herstellung von kolloidalen Goldlösungen für die Zwecke der Liquordiagnostik sind die verschiedensten Methoden empfohlen worden; es gibt heute noch kein Verfahren, das allgemeine Anerkennung gefunden hätte, und auch in letzter Zeit werden immer wieder neue, zum Teil sehr komplizierte Methoden herangezogen. Wir möchten im Gegensatz dazu ein einfaches, schon lange bekanntes Verfahren empfehlen, das sich uns gut bewährt hat, und dabei auf mehrere uns wichtig erscheinende Einzelheiten hinweisen, die nicht unbeachtet bleiben dürfen, wenn man gute Resultate erzielen will. Es handelt sich um das *Eicke*sche Traubenzuckerverfahren, in der Form wie es *J. K. Mayr* empfohlen hat. Bei der Herstellung kolloidaler Goldlösungen sind die allgemeinen für die Bildung von kolloiden Metallen gültigen Bedingungen zu berücksichtigen. Insbesondere sind es zwei Momente, welche einen entscheidenden Einfluß auf die Eigenschaften des entstehenden Sols nehmen, nämlich der Verlauf der Keimbildung und des Wachstums der Goldteilchen, bzw. das gegenseitige Verhältnis der Geschwindigkeiten dieser beiden Komponenten. Beide Prozesse verlaufen bei der Herstellung nach dem Traubenzuckerverfahren gleichzeitig nebeneinander, wobei die Keimbildung eine spontane ist und nicht erst durch Verwendung einer Keimflüssigkeit in Gang gesetzt zu werden braucht. Ist die Wachstumsgeschwindigkeit der Teilchen im Verhältnis zur Keimbildungsgeschwindigkeit sehr groß, so ist es klar, daß die in den ersten Sekunden der Reduktionsdauer gebildeten Keime durch ihr rasches Anwachsen den vorhandenen Goldvorrat bald aufbrauchen und dadurch weitere Keimbildung unmöglich machen; es entsteht eine Goldlösung, die relativ wenige, jedoch große Teilchen enthält (violetter, rauchiger Sol); eine derartige unbrauchbare Lösung kann man will-

kürlich dadurch erzeugen, daß man die Pottaschelösung sehr langsam in die heiße Traubenzucker-Goldchloridlösung eintropft; man kann dann deutlich beobachten, wie in der Umgebung des Pottaschetropfens eine rubinrote Wolke (kleine Teilchen) entsteht, und wie dann die Lösung allmählich entsprechend dem Anwachsen der Teilchen dunkelviolett wird. Erfolgt hingegen der Pottaschezusatz in raschem Tempo und setzt damit die Keimbildung gleich zu Beginn des Prozesses in ausgiebigem Maße ein (jeder Pottaschetropfen wird zu einem neuen Keimzentrum), so entstehen zahlreiche Keime, die nicht auf großes Volumen anwachsen können, weil der gegebene Goldvorrat von den vielen Teilchen bald erschöpft wird; es resultiert eine Goldlösung, die zahlreiche kleine Teilchen enthält (purpurroter, klarer Sol), wie sie für unsere Zwecke gewünscht ist. Alle auf diese Weise bereiteten Goldlösungen enthalten Teilchen von verschiedener Größe, da ja die zu Anfang der Reduktionsdauer entstehenden Goldteilchen mehr Zeit zum Anwachsen haben als die in den letzten Sekunden gebildeten, die nicht mehr in demselben Maße heranwachsen können, da sie bei ihrem Entstehen einen geringen Goldvorrat antreffen. Dieser Umstand hat jedoch im allgemeinen keinen Einfluß auf die Eigenschaften des Goldsols, kann aber dann sehr störend werden, wenn die Keimbildung anfangs nicht in genügend ausgiebiger Weise eingesetzt hat, so daß dann neben den Teilchen von optimaler Größe relativ viele große Teilchen vorhanden sind; es entsteht auf diese Weise eine rote oder leicht violette Lösung, die meist überempfindlich ist.

Aus diesen Erwägungen ergibt sich, daß das Hauptgewicht bei der Bereitung des Goldsols auf die Art des Pottaschezusatzes gelegt werden muß, da diese einen entscheidenden Einfluß auf die Eigenschaften der entstehenden Lösung nimmt. Das Verfahren gestaltet sich demnach folgendermaßen: 500 ccm frisch bereiteten redestillierten Wassers werden im Becherglase nach Zusatz von 1,0 ccm einer 5 proz. Goldchloridlösung und 2,5 ccm einer 5 proz. Traubenzuckerlösung zum Sieden gebracht und nachdem die Flüssigkeit 3—4 Minuten kräftig gekocht hat, von der Flamme abgenommen. Man wartet nun 20—30 Sekunden, bis die Flüssigkeit vollkommen ruhig ist und setzt dann tropfenweise 1,8 ccm einer 5 proz. Pottaschelösung zu. Der Zusatz erfolgt in der Weise, daß man aus einer 2 ccm-Pipette, welche etwa 15 cm über dem Flüssigkeitsspiegel gehalten werden muß, damit gleich die ersten Tropfen in die Tiefe der Flüssigkeitssäule gelangen, die Pottaschelösung tropfenweise in raschem Tempo in die heiße Traubenzucker-Goldchloridlösung einlaufen läßt. Die mittlere optimale Dauer des Eintropfens haben wir mit 12—15 Sekunden festgestellt. Die Lösungen läßt man bis zum Auskühlen ruhig stehen, Schütteln und Umfüllen ist zu vermeiden. Wir haben zwecks Ausschaltung etwaiger durch Verunreinigung bedingter Fehlerquellen nur mit chemisch reinen Reagentien und mit Gefäßen aus Jenenser Glas gearbeitet. Auf die geschilderte Weise gelingt es fast ausnahmslos, brauchbare Goldsole herzustellen. Daß die nach diesem Verfahren bereiteten Lösungen geringe Differenzen in ihren Eigenschaften aufweisen, tut der Brauchbarkeit der Methode keinen Abbruch. Versuche, ein Verfahren zu finden, welches Lösungen von stets gleichbleibendem Dispersitätsgrad ergibt, haben bisher zu keinem Resultate geführt und erscheinen wenig

aussichtsreich, denn eine wesentliche Eigenschaft des kolloiden Systems ist seine Labilität, in welcher die Ursache für die geringen Unterschiede, welche die einzelnen Lösungen aufweisen, zu suchen sein dürfte.

Aus diesen Erörterungen gehen die Schwierigkeiten, die sich schon vom rein technischen Standpunkte einer einheitlichen Beurteilung der G.-R. entgegenstellen, deutlich hervor. Eine nicht weniger wichtige Frage, die für die Bewertung der Reaktion von größter Bedeutung ist und die bisher nicht eindeutig beantwortet wurde, ist folgende: Bei welchem Grade der Ausflockung ist die Reaktion noch als negativ und bei welchem bereits als positiv zu bezeichnen? Über diese Frage sprechen sich viele Untersucher überhaupt nicht oder nicht genügend klar aus. Es ist nicht anzunehmen, daß ihnen die geringen Farbänderungen, welche auch normale Liquores geben können, vollständig entgangen sind. Welche Schwierigkeiten sich in der Bewertung dieser leichten Ausschläge der G.-R. ergeben, soll aus dem Folgenden hervorgehen.

Die G.-R. beruht darauf, daß pathologischer Liquor die kolloidale Goldlösung zur Ausflockung bringt, was sich durch Farbänderung des ursprünglich purpurroten Goldsols anzeigt. Die Auffassung, daß die Globuline des Liquors der ausflockende Faktor sind, während die Albumine hemmend auf die goldausflockende Wirkung der Globuline wirken, also einen goldschützenden Einfluß ausüben, hat durch die Untersuchungen *H. Fischers* neuerdings eine Bestätigung erfahren, welcher zeigen konnte, daß die aus dem Liquor isolierten Eiweißkörper in der genannten Weise wirken. Aus dem jeweiligen Mengenverhältnis von Globulinen und Albuminen im Liquor ergeben sich bei den verschiedenen Erkrankungen die für dieselben charakteristischen Kurventypen. Entsprechend dem Grade der Ausflockung (Disperisitätsgradverminderung im Bereiche der kolloidalen Dimensionen, von blau abwärts makroskopische Fällung) kann man verschiedene Farbenabstufungen unterscheiden, und zwar rot = 0, blaurot, violett, blau, weißblau und weiß (farblos), welche bei den entsprechenden Liquorverdünnungen in ein Koordinatensystem eingetragen die verschiedenen Kurventypen ergeben. Die allgemein geübte Technik der Reaktion und die charakteristischen Kurventypen werden hier als bekannt vorausgesetzt.

Die eingangs erwähnte Frage, ob die G.-R. allen anderen Liquorreaktionen an Empfindlichkeit überlegen ist, wird durch die Bewertung der „spurweisen und schwach positiven Reaktionen" entschieden. Denn die stark positiven Reaktionen kommen isoliert nicht vor. Nach *Lange* sind bereits leichteste Veränderungen der Farbe in den für Lues charakteristischen Röhrchen als positiver Befund zu deuten. Diese geringgradigen Ausschläge (bis blaurot) sind jedoch ein so häufiges Vorkommnis — auch in Liquores von Personen, die nie luetisch infiziert waren —, daß ihnen überhaupt keine Bedeutung beigelegt werden darf. Es kommt nur selten vor, daß die G.-R. ohne jede Farbenänderung der ersten Röhrchen verläuft, die meisten in allen Reaktionen negativen Liquores zeigen bei der G.-R. in den ersten Röhrchen oder in einem oder beiden Luesröhrchen eine leichte Blaurotfärbung (siehe Abb. 1, Kurve I u. II). Wir glauben nach unseren Erfahrungen be-

rechtigt zu sein, diesen Ausfall der Reaktion als negativ zu bezeichnen und schließen uns in dieser Frage vollkommen dem Standpunkte *J. K. Mayrs* an. Schwieriger gestaltet sich die Beurteilung der nächststärkeren Ausschläge (bis violett). Bei der Wichtigkeit, die gerade diesen Reaktionen zukommt, erscheint es notwendig, näher auf die Beweiskraft derselben einzugehen. Hier muß darauf hingewiesen werden, daß die Verwendung einer minimal überempfindlichen Goldlösung — wie sie zweifellos trotz aller Vorsicht manchmal in Anwendung gelangt — auch bei normalen Liquores zu solchen Ausschlägen führen kann; Versuche, welche mit leicht überempfindlichen Goldsolen in dieser Richtung angestellt wurden, haben ergeben, daß es gerade die für Lues charakteristischen Verdünnungen sind, welche in diesen Fällen eine Reaktion aufweisen, besonders die Röhrchen $^1/_{80}$ und $^1/_{160}$ sind die labilsten in dieser Beziehung. Nur manchmal sind die Ausschläge sehr charakteristisch durch den plötzlichen Übergang des Farbumschlags

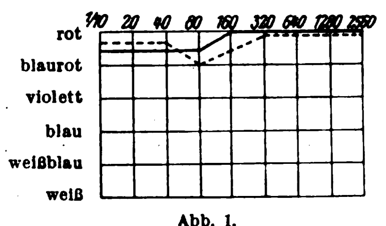


Abb. 1.
Kurve I und II. Häufig vorkommende Reaktion im normalen Liquor.

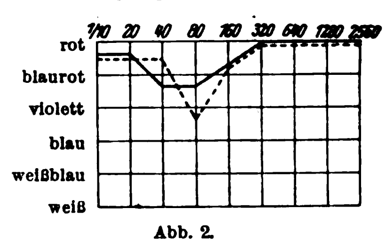


Abb. 2.
Kurve I ——— fragliche Reaktion.
Kurve II - - - - überempfindlicher Goldsol.

in dem betroffenen Röhrchen, d. h. das Maximum tritt ganz unvermittelt auf, während das vorausgehende Röhrchen normale Farbe aufweist, so daß man daraus die Verwendung eines überempfindlichen Reagens erkennen kann (siehe Abb. 2, Kurve II). Aber auch bei einwandfreiem Goldsol konnten wir spurweise Ausschläge oder den früheren „Kurventypus der Lues II" genug häufig in normalen Liquores von Nichtluetikern konstatieren. Die Beweiskraft dieser schwachen Ausschläge muß schon deshalb als gering gewertet werden, weil ihnen von den Autoren, die sie als isoliert positiv betrachten, nur dann eine Bedeutung beigelegt wird, wenn die Lues des Untersuchten durch eine positive WaR. im Blute oder durch die Anamnese als erwiesen gilt; es ist nicht einzusehen, warum eine solche spurweise Reaktion nur beim Luetiker für eine Infektion des Zentralnervensystems beweisend sein soll, wenn dieselbe Reaktion auch bei Patienten mit Lupus vulgaris, ulcus molle mit Bubo, sowie bei völlig Normalen beobachtet wurde. Diese „schwach positiven" Ausschläge sind es nun, welche der G.-R. den Ruf besonderer Empfindlichkeit eingetragen haben, einer Empfindlichkeit, welche sie fast doppelt bis dreimal so oft positiv

erscheinen läßt als die übrigen Liquorreaktionen. Es ist nur Auffassungssache, ob man diese Empfindlichkeit gelten lassen will oder nicht; derjenige Untersucher, der diese schwachen Reaktionsausfälle als negativ oder fraglich bucht, wird die G.-R. nur selten isoliert positiv antreffen, während sie bei Einschätzung der erwähnten Ausschläge als positiv naturgemäß alle anderen Liquorreaktionen an Feinheit übertreffen wird.

Wenn wir heute bei der Vervollkommnung unserer Laboratoriumsmethoden bestrebt sind, Reaktionen von einer Empfindlichkeit anzuwenden, die uns die geringsten Abweichungen von der Norm zu erkennen gestattet, so müssen wir uns dessen bewußt sein, daß wir mit diesem Bestreben manchmal zu Reaktionen gelangen, die eben wegen ihrer Schärfe an der Grenze des Normalen und Pathologischen versagen müssen, in dem Sinne, daß sie dann auch normale Verhältnisse als spurweise abnorm registrieren. Dieser Fall scheint uns bei der G.-R. vorzuliegen, welche eine pathologische Vermehrung schon normalerweise vorhandener Eiweißkörper im Liquor mit großer Schärfe anzeigt. Die G.-R. wäre gewiß viel eindeutiger und leichter zu beurteilen, wenn sie nur das Vorhandensein eines Liquorbestandteiles anzeigen würde, der sich im normalen Liquor nicht findet; denn dann wäre ihrer Empfindlichkeit keine Grenze gezogen; da dies aber nicht der Fall ist, so sind ihre schwachen Ausschläge nur mit großer Vorsicht zu verwerten. Sie teilt in dieser Hinsicht das Schicksal einer anderen Liquorreaktion, die in ihrem Wesen von der G.-R. ganz verschieden ist, nämlich der Globulinreaktion nach *Pándy*, die wegen ihrer besonderen Schärfe häufig auch im normalen Liquor einen schwachen Ausschlag gibt und daher in diesem fraglichen Ausfall schwer zu bewerten ist, so daß in solchen Fällen die Nonne-Apelt-Reaktion entscheiden muß. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die G.-R. schon die leichtesten individuellen Schwankungen der Eiweißkörpermischung des normalen Liquor registriert; dazu kommt noch, daß bei der G.-R. ein ungemein labiles Reagens zur Verwendung gelangt.

Aus diesen Gründen glauben wir nicht berechtigt zu sein, solche isoliert auftretende schwache Reaktionen der anderweitig festgestellten Lues des Untersuchten zur Last zu legen, sondern halten es für richtiger, diese Reaktionen als „fraglich" zu bezeichnen. Wie weitgehende Differenzen sich aus der Verschiedenheit der Auffassung in dieser Frage ergeben, soll aus der folgenden Tabelle hervorgehen, in welcher die G.-R. in unserem Sinne als positiv, fraglich und negativ verzeichnet ist, d. h. als positiv sind nur die starken Ausschläge (blau-weißblau-weiß) betrachtet worden, während die schwächeren Grade, die so häufig isoliert auftreten, als fraglich gebucht worden sind, als negativ die minimalen Blaurotverfärbungen in den ersten Röhrchen.

Tabelle.

Stadium	Gesamtzahl	Pleocytose	Globulin positiv	Hämolysin positiv	Wa-R. positiv	Goldsol positiv	Goldsol fraglich	Goldsol negativ	Anmerkung
Seronegative Sklerosen, 1 Jahr nach Abortivkur	5						2	3	
Lues II unbehandelt . .	27	7	7	5	7	6	10	11	In 1 Falle G.-R. negativ bei posit. Wa-R. und Pleocytose
Lues II behandelt . . .	19	5	5	2	5	5	9	5	
Lues latens unbehandelt	6	1	1		1	1	3	2	
Lues latens behandelt .	62	8	6	1	7	7	28	27	
Lues III	3	1	1	1	1	1	1	1	
Lues congenita	15	3	2	1	3	3	7	5	
Progr. Paralyse	59	59	59	34	59	59			
Lues cerebrosp.	6	6	6	5	6	6			
Tabes dors.	13	12	12	2	12	12	1		In 1 Falle waren alle Reaktionen negativ, G.-R. fraglich. Die klinische Diagnose wurde trotz des neg. Befundes vom Neurologen aufrechterhalten
Unbestätigter Luesverdacht, Hysterie . .	34						19	15	
Tumoren des Z.N.S. . .	9	3	3	5		5	3	1	

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß die G.-R. an Empfindlichkeit den anderen Liquorreaktionen nicht nachsteht, sie zeigt aber auch, daß die „fragliche" G.-R. in allen Stadien der Lues ungemein häufig angetroffen wird mit Ausnahme der Fälle von Tabes, Paralyse und Lues cerebrospinalis, wo sie einwandfrei positiv ausfällt. Würden wir diese fraglichen Reaktionen als positiv betrachten, dann wären sie alle isoliert positiv, während in diesen Fällen alle anderen Liquorreaktionen versagt hätten; die G.-R. wäre dann den anderen Reaktionen an Empfindlichkeit weit überlegen, so wäre sie z. B. bei Lues latens behandelt 4 mal so oft isoliert positiv als alle anderen Reaktionen. Mit Rücksicht darauf, daß wir dieselben „fraglichen Reaktionen" in derselben Intensität auch bei 19 von 34 Fällen von unbestätigtem Luesverdacht und Hysterie feststellen konnten, werden wir in der Bewertung derselben nach der positiven Richtung hin sehr vorsichtig sein.

Es soll mit dieser Anschauung keineswegs in Abrede gestellt werden, daß eine solche isoliert auftretende fragliche G.-R. einen beginnenden „Umbau des Liquor" (*Kyrle*) anzeigen kann, aber es muß mit derselben Berechtigung betont werden, daß sie ihn beim Luetiker nicht unter allen Umständen immer anzeigen muß; die isoliert auftretende „fragliche" (von anderen spurweise oder schwach positiv bezeichnete) G.-R. ist in diesen Fällen gewiß kein Kriterium von großer Beweis-

kraft, und es wäre aus den dargelegten Gründen falsch, alle diese schwachen Ausschläge auf die Lues des Patienten zu beziehen.

Einer kurzen Erörterung bedarf noch die Frage, ob die G.-R. negativ verlaufen kann, wenn andere Liquorreaktionen bei Lues des Zentralnervensystems ausgesprochen positiv sind; obwohl eine derartige Möglichkeit bezweifelt wurde, verfügen wir über eine solche einwandfreie, durch Repunktion bestätigte Beobachtung, die der Seltenheit wegen hier mitgeteilt werden soll.

H. J., 32 Jahre alt, aufgenommen 21. III. 1922. Vor 2 Monaten Exanthem am ganzen Körper, seit 3 Monaten Kopfschmerzen. Derzeit großfleckiges Leukoderma colli, Condylomata lata auf beiden großen Labien, Spir. pall. positiv, Skleradenitis universalis. Nervenbefund normal. WaR. im Blute + + +, Meinicke-R. + + +. Liquorbefund 21. III.: Zellen 20, Pándy und Nonne-Apelt negativ, Hämolysin-R. negativ, WaR.: 1,0—0,3 + + +, 0,1 neg., Goldsol negativ. Liquorbefund nach 2 Wochen (inzwischen 4 Neosalv. + 5 Phlogetan-Inj.): Zellen 15, Pándy und Nonne-Apelt negativ, Hämolysin-R. negativ, WaR. 1,0—0,3 + + +, Goldsol negativ.

Es handelte sich in diesem Falle um eine abgelaufene Meningitis luetica, wofür die negative Globulinreaktion und die relativ geringe Zellvermehrung spricht. Die WaR. hat hier alle übrigen Reaktionen mit Ausnahme der Pleocytose, überdauert.

Zum Schlusse möge noch kurz auf Fälle hingewiesen werden, die einen Beitrag zu der bereits bekannten Tatsache bilden, daß eine Lueskurve selbst in der stärksten Intensität als „Paralysekurve" auch bei nichtluetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems vorkommen kann. Dies konnten wir in 3 Fällen beobachten und zwar in je einem Falle von Staphylokokkenmeningitis, Endotheliom der Dura, Tumor cerebri. In allen Fällen war die WaR. negativ, die Globulinreaktionen und Hämolysinreaktion stark positiv. Da die G.-R. keine spezifische Immunitätsreaktion ist, sondern ihr Mechanismus in den qualitativen und quantitativen Eiweißverhältnissen des Liquor gegeben erscheint, so ist das Vorkommen von Lueskurven bei länger dauernden Erkrankungen des Zentralnervensystems, die mit Eiweißvermehrung einhergehen, leicht zu erklären; es kommt in diesen relativ seltenen Fällen zu demselben quantitativen Verhältnis zwischen Globulin und Albumin, wie es sonst nur für Lues charakteristisch ist.

Zusammenfassung:

1. Die G.-R. ist für luetische Veränderungen des Zentralnervensystems in hohem Grade charakteristisch, sie steht den anderen Liquorreaktionen an Empfindlichkeit nicht nach; nur in einem Falle von abgelaufener Meningitis luetica war sie negativ, während die WaR. noch positiv war.

2. Diejenigen „spurweisen bis schwachen" Reaktionsausfälle, die im Liquor von Luetikern so häufig isoliert auftreten, kommen auch bei

einwandfreiem Goldsol im normalen Liquor relativ häufig vor. Diese von uns als „fraglich“ bezeichneten Goldsolreaktionen sollen nicht unbedingt der (anderweitig festgestellten) Lues des Untersuchten zur Last gelegt werden, da bei der G.-R. die Voraussetzungen für eine sichere Bewertung dieser schwachen Ausschläge in positivem Sinne nicht gegeben erscheinen.

3. Die G.-R. kann in Form der Paralysekurve auch bei nichtluetischen Erkrankungen des Zentralnervensystems vorkommen; wir haben dieses Verhalten der G.-R. in je einem Falle von Staphylokokkenmeningitis, Endotheliom der Dura und Tumor cerebri beobachtet.

Literatur.

Lange, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 19. — *Eicke*, Münch. med. Wochenschrift 1913, Nr. 49. — *Mayr, J. K.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 243. — *Fischer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **14**, Nr. 1/2.

(Aus der Krankenstation des Städt. Obdaches in Berlin. [Leit. Arzt: Professor Dr. *Felix Pinkus*].)

Partielles Ausbleiben eines makulopapulösen Exanthems nach heißen Umschlägen.

Von
Dr. Hildegard Brüning.

Mit 1 Textabbildung.

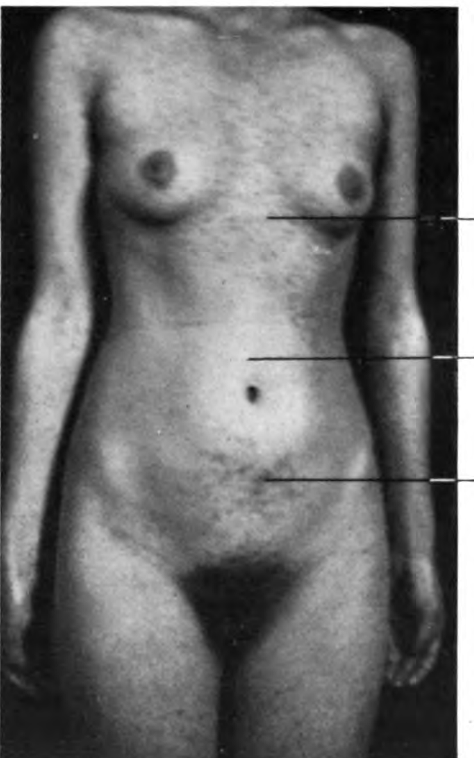
(Eingegangen am 9. März 1923.)

Es ist eine bekannte Tatsache, daß chemische und mechanische Hautreize Syphiliseruptionen hervorrufen können. Es sei hier nur an die Plaques der Zunge und der Wangenschleimhaut bei Rauchern und Potatoren erinnert, vielleicht auch an die seborrhoischen Papeln im Gesicht und am behaarten Kopf, oder an die Kratzeffekte am Hals bei Pediculosis, die sich häufig in Papeln umwandeln. Ebenso ist die Rolle bekannt, die thermische Einflüsse spielen. In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für das Auftreten von Exanthemen an Gesicht und Händen bei Heizern, Köchinnen usw., bei denen die betr. Hautpartien starken Wärmegraden ausgesetzt waren. Therapeutisch und zu diagnostischen Zwecken machte man sich diese Erfahrung zunutze. Die Schwefelbäder in Aachen, Schinznach usw. standen lange schon in dem Rufe, sie vermöchten das verborgen oder festgebunden sitzende syphilitische Visus zu lockern, ja sogar Hauterscheinungen zu provozieren, in welchem Stadium dann die Patienten einer spezifischen Kur besser zugänglich wären.

Daß man jedoch auch den gegenteiligen Effekt mit Heißwasserprozeduren erzielen, d. h. die Syphiliseruption verhindern kann, zeigt ein von *Weinbrenner* mitgeteilter Fall. Er ließ einen Kranken mit einer Sklerose, der an einer entzündlichen Phimose operiert worden war, Sitzbäder machen, so heiß er sie vertragen konnte, mit einer Lösung von übermangansaurem Kali. Als nach kurzem bei dem Patienten ein papulopustulöses Exanthem auftrat, zeigte sich, daß dieses an den gebadeten Partien ausblieb, mit scharfer Abgrenzung gegenüber dem nichtgebadetem Körper. Eine antisyphilitische Behandlung hatte nicht stattgefunden.

Ich möchte einen ähnlichen Fall mitteilen, der auf der Krankenstation des Städtischen Obdachs beobachtet wurde.

Am 18. VIII. 1922 kam ein 18jähriges Mädchen zur Aufnahme, das bisher noch niemals geschlechtskrank war. Es wurde Gonorrhöe u +, C + festgestellt. WaR. —. Die Gonokokkenpräparate blieben dauernd positiv. Am 19. IX. 1922 WaR. —. Am 4. X. 1922 Temperaturanstieg, Leibschmerzen, Leberschwellung, *Ikterus*. Pat. erhielt warme Umschläge auf die Lebergegend. Infolge gleichzeitiger Adnexerkrankung traten heftige Schmerzen in der Unterbauchgegend hinzu. Die Kranke nahm die Umschläge zu heiß und zog sich eine leichte Verbrennung der Haut oberhalb des Mons pubis zu. Am 10. X. 1922 war WaR. —, der Ikterus blaßte geringfügig ab, die Temperaturen waren noch subfebril. Pat. machte weiter Umschläge und blieb bettlägerig. Am 25. X. 1922 trat plötzlich ein ausgedehntes, sehr dichtes, makulopapulöses Exanthem auf, das den Rücken, die Brust und die Extremitäten bedeckte, *aber die Lebergegend und das Abdomen frei ließ*. Die Grenze der exanthemfrei gebliebenen Haut war, wie die beigegebene Photographie ergibt, ganz scharf. Die jetzt vorgenommene WaR. war stark positiv. Das Exanthem nahm in den nächsten Tagen noch zu an Intensität, doch blieb die anfangs ausgesparte Stelle am Abdomen weiter völlig unbeteiligt. Eine in diesen Tagen angefertigte photographische Aufnahme zeigt diesen Befund sehr deutlich, ebenso die Verbrennungsstellen am unteren Abdomen.



Eine Erklärung für unseren Fall sowohl als auch für den von *Weinbrenner* mitgeteilten dürfte sich in einer Arbeit von *Almkvist* finden. Er beschäftigte sich hier ausführlich mit den Ursachen der verschiedenen Lokalisation syphilitischer Exantheme und teilt 6 Fälle mit, die jedesmal die Hautpartien mit livider Farbe freiließen. Meist waren es die Extremitäten, die diese Eigentümlichkeit zeigten, z. T. auch andere Körperstellen, der Ursprung der Cyanose war teilweise

in beruflichen Gründen zu suchen. In allen Fällen zeigte sich eine Übereinstimmung zwischen Lividität und Ausbleiben des Exanthems. Nachdem *Almkvist* in allen diesen Fällen die Verschiedenartigkeit der Blutverteilung in den einzelnen Hautbezirken als Ursache hatte ansehen können, suchte er durch die Stauungstheorie *Biers* die Erscheinung zu verstehen. *Bier* hat die Forderung aufgestellt, daß man gegen bakterielle Krankheiten im allgemeinen passive Hyperämie, gegen nichtbakterielle aktive Hyperämie anwenden soll. Die bei den *Almkvist*schen Kranken vorhandene Hautcyanose ist eine passive Hyperämie (Stauungshyperämie). Diese hat eine Verlangsamung des Blutstroms zur Folge und damit eine seröse Durchtränkung der Gewebe. Die im Blut vorhandenen Abwehrkräfte können sich hier gut auswirken und durch Abtötung der Spirochäten die Bildung von Efflorescenzen verhindern.

Andererseits erklärt *Almkvist* das Auftreten von syphilitischen Eruptionen im Gesicht und an den Armen bei Köchen und Heizern, wofür er am Schlusse seiner Arbeit einige Beispiele bringt, als Wirkung einer aktiven Hyperämie, welche durch intensive Hitzeeinwirkung gebildet wurde. Dadurch kam eine Gewebsresorption zustande, welche die bactericide Wirkung des Blutserums herabsetzte und das Aufschießen eines Exanthems an diesen Stellen begünstigte.

Ohne weitere Schlüsse daraus zu ziehen, und ohne weitere Beispiele dafür zu bringen sagt *Almkvist* dann, daß durch länger fortgesetzte Einwirkung desselben Reizes die *aktive Hyperämie* in eine passive übergehen kann und damit ihre *provokatorische Wirksamkeit verlieren* kann. Darin dürfte sich die Erklärung für die beiden anfangs angeführten Fälle finden.

Die Bäder des *Weinbrenner*schen Patienten wurden möglichst heiß gegeben, so daß die zuerst erzielte aktive Hyperämie in eine passive überging, welche vor Ausbruch des Exanthems die im Blute kreisenden Spirochäten in denjenigen Hautbezirken vernichtete, die vom Sitzbad erreicht wurden.

Ebenso liegt bei unserer Kranken der Fall. Daß hier eine zu starke Wärmeeinwirkung durch die Umschläge stattfand, dafür sprechen besonders die Verbrennungsstellen am Abdomen. Auch hier muß man annehmen, daß die zuerst vorhandene aktive Hyperämie durch die lange Wärmetherapie zu einer passiven wurde. Diese passive Hyperämie konnte dann an dieser umschriebenen Stelle noch lange genug einwirken, um ihre bactericiden Kräfte zu entfalten.

Über unseren Fall berichtete bereits *Kleeberg* in der Berliner Dermatologischen Gesellschaft und erwähnte auch den *Weinbrenner*schen Fall. *Sklarz* glaubte noch einen Fall eines Lastträgers dazu rechnen zu können, der ein Exanthem zeigte, das auf dem rechten Schulterblatt eine Stelle

freiließ, auf welcher er Säcke trug. Doch glauben wir, diesen Fall zwar als bemerkenswert, aber nicht als ausreichend beweiskräftig ansehen zu müssen, da es häufig vorkommt, daß auch sonst Hautbezirke von der genannten Größe oder sogar mehr ohne beweisbaren Grund mitten von dichten Exanthemen völlig freibleiben.

Literatur.

Almkvist, Joh., Beobachtungen über die Ursachen der verschiedenen Lokalisation der syphilitischen Exantheme. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **123**. 1916. — *Kleeberg, L.*, Berliner Dermatol. Gesellschaft 14. XI. 1922. Dermatol. Wochenschrift 1923, Nr. 1. — *Weinbrenner, F.*, Partielles Ausbleiben eines papulopustulösen Syphilides nach heißen Bädern und Kal. hypermang. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 53.

Über die Veränderungen des Liquor cerebrospinalis bei der nichtnervösen Lues und über ihre prognostische Bedeutung[1].

Von

M. Pappenheim (Wien).

(Eingegangen am 14. März 1923.)

Die große Bedeutung, die der Liquorforschung auf dem Gebiete der Lues zukommt, die Tatsache, daß die Ergebnisse dieser Forschung auch das praktische Handeln, die Therapie der Syphilis, in hohem Grade beeinflussen und für die Prognosenstellung vielfach herangezogen werden, der Widerstreit der Autoren, der bei der Bewertung der Befunde an den Tag tritt, lassen es mir geraten erscheinen, einmal kritisch zusammenzufassen, was sich bisher an mehr oder weniger gesicherten Resultaten auf diesem Gebiete feststellen ließ.

Doch ist es nicht meine Absicht, im Rahmen dieses Aufsatzes eine genauere Literaturübersicht zu geben, vielmehr will ich nur einzelnes herausgreifen, um an ihm den Stand der Dinge zu entwickeln.

Eingehend aber muß ich mich mit einer Arbeit beschäftigen, an der ich viele Mängel finde, weil sie viel zitiert wird und eine besondere Beachtung auch deshalb verdient, weil ein Mann wie *Nonne* ihr ein empfehlendes Geleitwort gegeben und dadurch die Aufmerksamkeit weiter Kreise auf sie gelenkt hat. Ich möchte verhindern, daß die Ergebnisse dieser Arbeit von *Fleischmann* ohne die notwendige Kritik hingenommen werden.

Ein Hauptmangel der Arbeit von *Fleischmann* liegt darin, daß ihm bei der Verarbeitung seiner Befunde solche Fehler — anscheinend rechnerischer Natur — unterlaufen sind, daß die in Tabellen zusammengefaßten Zahlen meist nicht verstanden werden können. Da aber die Befunde, die *Fleischmann* verwertet hat, nicht im einzelnen wiedergegeben sind — in einzelnen Gruppen fehlt sogar die Angabe, wieviele Fälle der statistischen Verarbeitung zugrunde liegen —, können die Irrtümer *Fleischmanns* nicht vom Leser auf Grund eigener Berechnungen

[1]) Unter nichtnervöser Lues sind hier jene Fälle von luetischer Infektion gemeint, bei welchen ausgesprochene Symptome einer nervösen Früh- oder Spätlues fehlen. Fälle, in welchen bei genauer Untersuchung auffindbare leichte Veränderungen am Opticus oder Acusticus sich vorfinden, sind mitinbegriffen. Die Möglichkeit, daß auch beim Fehlen irgendwelcher klinischer Symptome anatomische Veränderungen am Zentralorgan bestehen, soll nicht bestritten werden.

nachgeprüft werden, weshalb man nicht kontrollieren kann, ob seine Ergebnisse richtig sind[1]). Das soll hier an einer Reihe von Beispielen gezeigt werden.

Fleischmann hat in der 1. Gruppe seiner Arbeit 27 Fälle von Lues I mit noch negativer WaR. im Blute zusammengefaßt. Von diesen Fällen waren nach seiner Angabe liquorgesund 22,2%, „liquorgesund außer Druckerhöhung" 51,8%. Aus der Bezeichnung liquorgesund außer Druckerhöhung würde man wohl schließen, daß in diesen Zahlen die vollkommen liquorgesunden Fälle nicht enthalten sind. Doch ist dem offenbar nicht so; denn *Fleischmann* erwähnt z. B. in einer späteren Gruppe (S. 228, Gruppe a) 65,2% Liquorgesunde und 86,7% Liquorgesunde außer Druckerhöhung, und es sind auch in den der Arbeit beigegebenen Diagrammen die Säulen für die einzelnen Befunde so gezeichnet, daß die Säule der Liquorgesunden außer Druckerhöhung die Säule der Liquorgesunden zu einer Säulenhöhe ergänzt, welche der Prozentzahl der Liquorgesunden außer Druckerhöhung entspricht. (Doch führt *Fleischmann* abweichend davon in der Gruppe Lues III — S. 218 — 12,5% Liquorgesunde und 0% Liquorgesunde außer Druckerhöhung an, während konsequenterweise auch hier 12,5% Liquorgesunde außer Druckerhöhung angegeben werden müßten). Faßt demnach die Bezeichnung liquorgesund außer Druckerhöhung auch die vollkommen liquorgesunden Fälle in sich, so ergibt sich für die erwähnte Gruppe als Prozentzahl der Fälle mit isolierter Druckerhöhung 51,8% — 22,2%, das ist 29,6%, während *Fleischmann* schreibt, daß sich isolierte Druckerhöhung in 32% fand. Dazu ist noch zu bemerken, daß 32% überhaupt keine mögliche Prozentzahl bei einer Gesamtzahl von 27 Fällen darstellt (8 Fälle würden 29,6%, 9 Fälle 33,3% betragen). Nun ist das aber nicht etwa ein vereinzelter Irrtum, sondern es findet sich derselbe Widerspruch immer wieder. So in der Gruppe Lues I—II : 11,4% liquorgesund, 44,4% liquorgesund außer Druckerhöhung, aber nicht, wie man nun erwarten sollte, 33%, sondern 40% isolierte Druckerhöhung; in der Gruppe Lues II : 14,4% liquorgesund, 31,2% liquorgesund außer Druckerhöhung, aber nicht 16,8%, sondern 24,2% isolierte Druckerhöhung.

Zahlreiche Widersprüche finden sich unter den Zahlen, welche *Fleischmann* für die prozentuelle Beteiligung der einzelnen Liquorreaktionen am Gesamtbefunde angibt. Auch hier drückt sich *Fleischmann* etwas undeutlich aus, wenn er sagt: Es hatten „von den Liquorkranken" Druckerhöhung so und soviele Prozent, Lymphocytose so und soviele Prozent usw. Man könnte da meinen, daß die Prozentzahlen für die einzelnen Reaktionen nur die Häufigkeit ihres Vorkommens bei den Liquorkranken, nicht bei allen Fällen (Liquorgesunde und Liquorkranke zusammen) angeben. Das ist aber nicht der Fall — es wäre ja auch unzweckmäßig — denn die Summe der Prozentzahlen ist mitunter viel geringer als 100% (so in der Gruppe a, S. 228: Lymphocytose 12,9%, Plasmazellen 8,6%, Phase I 8,6%, W. Sp. 0%). Es drücken also die Prozentzahlen die Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Reaktionen nicht bei den liquorkranken, sondern bei der Gesamtzahl der untersuchten Fälle aus. Diese Prozentzahlen aber passen in der Mehrzahl der Fälle nicht zu der von *Fleischmann* angegebenen Zahl der untersuchten Fälle. So werden von den 39 Fällen der Gruppe Lues I—II 11,4% als liquorgesund bezeichnet, während 4 von 39 Fällen 10,3%, 5 von 39 Fällen 12,8% ausmachen; es findet sich in dieser Gruppe Phase I mit 18,5% vermerkt,

[1]) Ich habe viel Mühe darauf verwendet, die Tabellen nach allen möglichen Gesichtspunkten durchzurechnen, da mir Herr Kollege *Fleischmann* leider eine Aufklärung über die Art der Errechnung der Tabellen nicht gab, konnte aber zu keinem befriedigenden Resultate gelangen.

während 7 Fälle 18%, 8 Fälle 20,5% betragen würden, die Prozentzahl für die WaR. wird mit 14,8% angegeben, während 5 Fälle eine Prozentzahl von 12,8%, 6 Fälle eine solche von 15,4% ergeben müßten.

Derartige Unstimmigkeiten finden sich in großer Zahl; sie machen, da sich nicht kontrollieren läßt, wo der Fehler steckt und wie groß er ist, jede Verwertung der Zahlen illusorisch. In der Gruppe unbehandelte Lues III würden die Prozentzahlen, welche *Fleischmann* anführt, zu einer Gesamtzahl von 32 Fällen, nicht aber zu der angegebenen von 31 Fällen passen; doch findet sich auch hier eine Ausnahme: 27,5% für das Vorkommen von Plasmazellen. Überdies aber weist diese Gruppe noch folgendes unverständliche Resultat auf. Es sind in ihr 87,5% der Fälle als liquorkrank bezeichnet; Lymphocytose fand sich in 50%, Plasmazellen in 27,5%, Phase I in 12,5%, WaR. in 12,5%. Nimmt man nun selbst an, daß das Vorkommen von Plasmazellen nur in $^2/_3$ der Fälle mit Lymphocytose kombiniert war, während in $^1/_3$ der Fälle Plasmazellen ohne Lymphocytose auftraten — es ist das beiläufig die höchste Zahl für Plasmazellen ohne Lymphocytose, die sich in der Arbeit findet — daß also in 10% der Fälle Plasmazellen ohne Lymphocytose vorhanden waren, so ergibt die Summe aller pathologischen Reaktionen (50% + 10% + 12,5% + 12,5%) 85%, also weniger als die Zahl der liquorkranken Fälle, demnach ein Ergebnis, das falsch ist, selbst wenn man die völlig unmögliche Voraussetzung macht, daß in jedem dieser Fälle, abgesehen von einer etwaigen Drucksteigerung, nur eine einzige positive Reaktion vorhanden war. (*Fleischmann* sagt übrigens: „Isoliert kam keine Reaktion vor“, wobei allerdings wahrscheinlich auch die Druckerhöhung als Reaktion gezählt ist.)

In den Tabellen, welche sich auf den Einfluß einer früher stattgehabten Behandlung bei Fällen von Lues III beziehen, sind manche Zahlen einander widersprechend, wenn man auch gar nicht weiß, wie viele Fälle den einzelnen Gruppen (gut mit Salvarsan behandelte, ausreichend mit Quecksilber behandelte, ungenügend behandelte Fälle) zugrunde liegen. So paßt in der Gruppe b die Zahl 95,6% (WaR. im Blute) nicht zu den übrigen Prozentzahlen (33,3% und 66,6%), in der Gruppe c die Zahl von 2% (Plasmazellen und Phase I) nicht zur Zahl 4,3% (WaR. im Liquor) u. dgl.

Von den Fällen mit sekundärer Lues unterzog *Fleischmann* die mit negativer WaR. im Serum einer besonderen Besprechung. Da er (S. 209) in 95,2%, das ist in 157 von 165 Fällen, eine positive Serumreaktion findet, ergibt sich als Zahl der seronegativen Fälle 8. *Fleischmann* spricht aber von 5 derartigen Fällen, womit auch die von ihm angeführten Prozentzahlen der pathologischen Reaktionen übereinstimmen (es werden angeführt: 100% Druckerhöhung, 100% Lymphocytose, 60% Plasmazellen und 20% WaR.), er führt aber mit den einleitenden Worten (S. 216): „wir bringen die Fälle“, nur 3 Fälle an.

Aber auch wenn man von diesen statistischen Mängeln absieht, kann man bei manchen Schlüssen *Fleischmanns* nicht mitgehen, zumal wenn man glaubt feststellen zu können, daß sie sich mitunter nur auf ein Material von 2 Fällen stützen. So weist *Fleischmann* beispielsweise mit großem Nachdruck darauf hin, daß *alle*[1]) extragenital infizierten Fälle der Lues I-Gruppe neurologisch subjektiv und objektiv beschwerdefrei waren und daß bei allen Liquorveränderungen fehlten, ohne zu sagen, daß er nur 2 solche Fälle (7,4% von 27) beobachtet hat. (Übrigens könnte man wohl, selbst wenn man in einer größeren Zahl von extragenital infizierten Fällen nachweisen würde, daß sie in den ersten Frühstadien von Liquorveränderungen und von nervösen Symptomen frei sind, das noch nicht gegen die Anschauung verwerten, daß extragenital Infizierte in besonderem Maße für Nervenlues disponiert sind.) Ebenso wenig ist es berechtigt, wenn *Fleischmann* aus

[1]) Von mir hervorgehoben.

dem Fehlen objektiver neurologischer Symptome bei seinen extragenital infizierten Fällen von Lues II schließt, daß sie „wieder ein Beweis für die mangelnde Neigung der extragenitalen Infektion zu luischen Nervenerkrankungen" sind. Da nämlich im Ganzen 5 Fälle dieser Gruppe objektive neurologische Symptome aufweisen, so würde schon das Vorhandensein solcher Erscheinungen bei einem einzigen extragenital infizierten Falle eine unverhältnismäßig große Beteiligung (20%) bedeuten, da offenbar die Zahl der extragenital infizierten Lues II-Fälle von *Fleischmann* (er führt sie leider nicht an) weniger als 20% der Gesamtzahl beträgt. (Von den Fällen mit positivem Liquorwassermann waren nach *Fleischmanns* Angaben 6,6%, von den Fällen mit Plasmazellen 11,2% extragenital infiziert.)

Wenn *Fleischmann* bei der manifesten Lues II 12%, bei der Lues I—II (Fälle mit Primäraffekt, evtl. noch leichten Drüsenschwellungen, sicherem Spirochätenbefund und positiver WaR. im Blute) 14,8% positive WaR. im Liquor beobachtet und diesen Befund als Zeichen einer im Stadium der Lues II beginnenden Selbstheilung auffaßt, so wird man — auch abgesehen von dem Zweifel an der Richtigkeit der Zahlen — einen so geringen Unterschied gewiß nicht in dem angegebenen Sinne verwerten dürfen. Ebenso unbegründet erscheint die Vermutung, daß sich in der Zunahme der vollkommen liquorgesunden Fälle bei der Lues II (14,4% gegenüber 11,4% im Stadium der Lues I—II) vielleicht die Tatsache der Trennung der späteren Metaluetiker von den „einfachen" Syphilitikern ausdrückt[1]).

Gehen wir nun mit der gebotenen Reserve zu den übrigen Ergebnissen *Fleischmanns* über und suchen wir aus dem Zusammenhalte derselben mit anderen Angaben der Literatur zu einem Bilde der tatsächlichen Verhältnisse zu kommen.

Die große Prozentzahl liquorkranker Fälle, welche *Fleischmann* bereits im Primärstadium der Lues mit noch negativer Serumreaktion findet (48,2%, von isolierter Drucksteigerung abgesehen), läßt sich mit den sonstigen Angaben in der Literatur nicht recht in Einklang bringen. *Cornaz* fand in 24 Fällen von seronegativer Lues I nur 2 mal (8%) über 5 Zellen, *Frühwald* sah in diesem Stadium im ganzen in etwa 10%, *Schönfeld* in etwa 11% Veränderungen. Auch die Prozentzahlen für die Lues I—II sind bei *Fleischmann* auffallend hoch. *Königstein* und *Goldberger*, die allerdings die Grenze der normalen Zellzahl ungewöhnlich hoch ansetzen, sahen bei 178 Fällen von Lues I nur in 5% eine geringe Zellvermehrung und sogar bis zum Ende des 2. Monates nur 8,6% pathologische Veränderungen. *Kyrle*, *Brandt* und *Mras* fanden solche Veränderungen bei primärer seropositiver Lues in 5 von 40 Fällen, *Frühwald* in etwa 17—20% der Fälle. Nur bei *Cornaz* entsprechen die Zahlen für die Zellvermehrung (35% bei 52 Fällen von seropositiver Lues) denen von *Fleischmann*, doch sah *Cornaz* in seinen Fällen nur einmal positive WaR. im Liquor (gemeinsam mit Zellvermehrung) und nur zweimal Eiweißvermehrung, davon einmal gemeinsam mit Zellvermehrung, so daß die gesamte Prozentzahl der pathologischen Befunde auch bei ihm hinter der Zahl von *Fleischmann* (55,6%) beträchtlich zurückbleibt. Es wäre deshalb zu wünschen, daß die Ergebnisse *Fleischmanns* namentlich in bezug auf die seronegative Lues I einer Nachprüfung unterzogen würden.

---

[1]) Wie vorsichtig man bei solchen Schlüssen sein muß — zumal die Gruppen, welche *Fleischmann* miteinander vergleicht, eine sehr verschiedene Zahl von Fällen umfassen —, geht aus den großen Divergenzen in den Befunden verschiedener Autoren hervor. So zitiert *Fleischmann* beispielsweise selbst, daß *Dreyfus* in 35 Fällen von Lues II 11 mal, also in 31,4%, *Gennerich* bei 41 Fällen 3 mal, also in 7,3%, eine positive WaR. im Liquor fand.

Die Feststellung *Fleischmanns*, daß sich vor dem Auftreten der Drüsenschwellung höchstens Drucksteigerung und geringe Zellvermehrung finden, während die schweren Veränderungen erst später auftreten, läßt sich mit den Angaben von *Königstein* und *Goldberger*: Eine geringe Zellvermehrung fand sich frühestens 5 Wochen nach der Infektion, aber noch bevor klinische Erscheinungen einer Allgemeininfektion vorhanden waren, und von *Brandweiner*, *Müller* und *Schacherl*, welche die erste Spur einer Veränderung in der 4. Krankheitswoche in Form leichter Zellvermehrung (8—9 Zellen), in der 5. Woche auch bereits zweimal Globulinvermehrung sahen, in Einklang bringen. In bezug auf die Konstatierung eines besonders häufigen Auftretens von Druckerhöhung, oft als eines isolierten Symptoms, und in bezug auf die Bewertung desselben als einer prämonitorischen Erscheinung der Entzündung stimmt *Fleischmann* u. a. mit *Altmann* und *Dreyfus* überein. Wenn man damit nichts weiter präjudizieren will, so scheint mir gegen eine solche Auffassung kein Einwand zu bestehen. Man kann sich vorstellen — was schon früher geäußert wurde —, daß die Spirochäteninfektion der Meningen als erstes Zeichen eine Liquorvermehrung hervorrufe. Daß im übrigen die Reihenfolge des Auftretens der abnormen Liquorreaktionen die ist, daß es zuerst zu Zellvermehrung, dann zu Eiweißvermehrung, schließlich zu positiver WaR. kommt, ergibt sich aus *Fleischmanns* Befunden ebenso wie aus einer Zahl früherer Arbeiten; auch meine eigenen Untersuchungen haben mich dasselbe gelehrt. Die gegenteilige Behauptung von *Wile* und *Stokes* scheint durch diese Erfahrungen entkräftet zu sein. Die von *Frühwald* jüngst noch gemachte Bemerkung, daß er im Stadium der seronegativen Lues I früher Phase I fand als Zellvermehrung, wurde schon von *Kafka* einer Kritik unterzogen.

Wenn *Fleischmann* sich dahin äußert, daß Druckerhöhung und Zellvermehrung „Reizerscheinungen" als Zeichen der noch bestehenden Infektion seien, Plasmazellen und Phase I dagegen „Zeichen einer entzündlichen Infektion", so kann ich mir, wie ich gestehen muß, darunter nicht viel vorstellen. Verneint man die von *Schröder* aufgeworfene Frage, ob nicht die Zellvermehrung im Liquor nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen oder über größere Körperabschnitte verbreiteten Zellvermehrung der Lymphe überhaupt sei — wofür *Hauptmann*, wie ich glaube, gute Gründe angeführt hat —, und nimmt man eine lokale Reaktion an, so muß man diese doch wohl als Entzündung bezeichnen — die ja auch ein Zeichen der Abwehrbestrebungen des Organismus ist; man mag sich dabei vorstellen, daß dort, wo nur eine Zellvermehrung vorliegt, bloß eine beginnende oder eine akute oder eine Entzündung leichteren Grades besteht, während dort, wo auch eine Eiweißvermehrung vorliegt, eine chronische Gewebeveränderung oder eine

stärkere Entzündung besteht; doch ist hierüber nichts Sicheres bekannt. Jedenfalls darf man nicht vergessen, daß entzündliche Veränderungen an den Meningen schon wiederholt in Fällen von Lues ohne Nervensymptome gefunden wurden (*Wohlwill*, *Delbanco* und *Jakob*); *Königstein* und *Spiegel* fanden solche regelmäßig, auch wenn nur ein Liquorsymptom positiv war.

Nach den Untersuchungen anderer Autoren scheint auch die Goldsolreaktion schon sehr früh und in großer Häufigkeit aufzutreten. *Lange* fand sie bei Lues I—II in 64,5% der Fälle; *Kyrle*, *Brandt* und *Mras* sahen sie in 10%, *Weigeldt* fand sie in 64% (bzw. in 47%) schon in der Primärperiode, der letztere in 5 von 10 Fällen bereits im seronegativen Stadium; *Frühwald* beobachtete sie bei der seronegativen Lues I als erstes pathologisches Liquorzeichen. Auch die Hämolysinreaktion soll gelegentlich als erstes Frühsymptom erscheinen (*Kafka*). (Der zeitliche Zusammenhang dieser beiden Reaktionen mit der Drucksteigerung wurde nicht untersucht.)

Ein Novum ist das von *Fleischmann* angegebene Vorkommen einer positiven WaR. im Liquor bei seronegativer Lues I. *Brandweiner*, *Müller* und *Schacherl* heben hervor, daß sie positive WaR. im Liquor nicht vor der 12. Krankheitswoche beobachten konnten (in diesem Zeitpunkt unter 27 Fällen zweimal). *Cornaz* sah sie unter 52 Fällen seropositiver Lues I einmal, unter 24 seronegativen nie; ebenso fand sie *Kohrs* unter 28 seronegativen Fällen kein einziges Mal, unter 73 seropositiven Fällen von Lues I einmal. Man wird deshalb in dieser Frage noch weitere Untersuchungen abwarten müssen. Wenn *Fleischmann* auf Grund seiner beiden Fälle (7,4% von 27) die Bemerkung macht, daß in einer Zahl, die vielleicht annähernd dem Verhältnis der Primäraffekte zur Metalues entspricht, die Infektion des Zentralnervensystems vor der des Blutkreislaufes erfolge, so muß man, glaube ich, die, wenn auch noch so reservierte Vermutung eines derartigen Zusammenhanges als nicht fundiert zurückweisen.

Allgemein anerkannt ist es, daß in der Folge die abnormen Liquorreaktionen an Häufigkeit ebensowohl als an Stärke zunehmen. Es ist oft auf die großen Unterschiede hingewiesen worden, welche die Prozentzahlen der Literatur aufweisen. Zur Begründung dieser Tatsache wird angeführt: Technische Mängel, verschiedener Maßstab für das, was als normal gilt, Zusammenfassung von Fällen aus den verschiedensten Zeitpunkten nach der Infektion und mit den verschiedensten klinischen Symptomen — Umstände, die bei der mitunter recht kleinen Zahl von verwerteten Fällen und bei der großen Flüchtigkeit der Liquorbefunde in diesem Stadium der Infektion eine große Rolle spielen können. Da zweifellos die frühluetischen Liquorveränderungen sehr labil sind, und da sich die meisten Resultate auf eine einmalige Punktion stützen,

kann man auf Grund des reichen vorhandenen Materiales wohl dem von manchen Autoren gezogenen Schluß zustimmen, daß sich in der Frühperiode der Lues bei weitaus dem größten Teil aller Infizierten Veränderungen im Liquor finden.

Was den Parallelismus der Liquoranomalien mit bestimmten klinischen Erscheinungen betrifft, so ist hier vieles noch nicht gesichert. Die Frage, ob Exantheme besonders häufig mit Liquorveränderungen einhergehen, wird nicht übereinstimmend beantwortet. Nur bei der Alopecie hat eine größere Zahl von Autoren ein besonders häufiges Vorkommen von Liquorveränderungen beobachtet (einen abweichenden Standpunkt vertritt bloß *Kohrs*). Die Erklärung für diese Erscheinung ist nicht einheitlich. *Schönfeld* leugnet den von manchen Autoren vermuteten direkten Zusammenhang der beiden Erscheinungen (Alopecie und Häufigkeit der Liquorveränderungen) und nimmt nur einen mittelbaren Zusammenhang in dem Sinne an, daß der Haarausfall das Zeichen einer besonders starken Allgemeininfektion sei, daß er meist im Zeitpunkte der größten Häufigkeit der Liquorveränderungen vorkomme und oft unbehandelte oder spät zur Behandlung gelangte Patienten befalle, so daß für den Liquorbefund nicht die klinischen Erscheinungen, sondern das Infektionsalter, der allgemein schwere Verlauf und die unzureichende Behandlung maßgebend seien.

Hauptmann hat an seinem, allerdings verhältnismäßig kleinen Material eine Trennung der Fälle in solche mit Haut- und Schleimhauterscheinungen u. dgl., in seropositive Fälle ohne solche Erscheinungen und in seronegative Fälle ohne objektive Erscheinungen vorgenommen und gefunden, daß die zweite Gruppe: seropositive Fälle ohne Haut- und Schleimhauterscheinungen, besonders häufig sowohl Liquorveränderungen als auch objektive neurologische Symptome aufweise. Allerdings steht die geringe Prozentzahl von Liquorveränderungen in *Hauptmanns* Gruppe I (Haut- und Schleimhauterscheinungen) im Widerspruch zu anderen Angaben in der Literatur. (So wollen *Brandweiner*, *Müller* und *Schacherl* bei Rezidivexanthemen in 100% der Fälle Liquorveränderungen gesehen haben; auch *Königstein* und *Goldberger* fanden bei den Exanthemen häufig Anomalien, und zwar häufiger bei den papulösen als bei den maculösen Eruptionen.)

Das Intervall zwischen Infektion und Liquoruntersuchung verwenden *Königstein* und *Goldberger* zur Einteilung ihres relativ großen Materiales; sie finden folgende Zahlen: bis zum 4. Monat 28,9%, bis zum 7. Monat 44,2%, bis zum 8. Monat 51,7%, bis zum 10, Monat 57,9%, bis zum 12. Monat 46,5%, über 1 Jahr nach der Infektion 32%. Die Autoren finden also, daß ein Rückgang der Veränderungen bereits mit dem Ende des ersten Jahres einsetzt. Daß in der Tat die überwiegende Mehrzahl der frühluetischen Liquorveränderungen, sei es mit

Therapie, sei es ohne solche, wieder schwindet (*Nonne* meint, in etwa 60% der Fälle), kann auf Grund der vorliegenden Erfahrungen nicht bezweifelt werden. So fand *Dreyfus* in der Spätlatenz 23% Veränderungen, davon 8% schweren Grades, nach einer neueren Arbeit in etwa 19% der Fälle Veränderungen, und zwar in ca. 7% nur mäßige, in 12% schwere. Meine eigenen Erfahrungen stimmen mit diesen Zahlen gut überein: ich fand in 20,3% jener Fälle, die $3^1/_2$—15 Jahre nach der Infektion punktiert wurden, Liquorveränderungen, und zwar in 8,1% solche schweren Grades. Die weit höheren Zahlen bei *Kyrle, Brandt* und *Mras* hängen wohl damit zusammen, daß die Autoren Fälle mit objektiven neurologischen Symptomen bei ihrer Gruppierung miteinschließen.

Eine besondere Bedeutung mißt *Fleischmann* dem Vorhandensein von Plasmazellen im Liquor der nichtnervösen Syphilis bei. Seine Beobachtung, daß sich Plasmazellen gar nicht selten auch bei normaler Zellzahl vorfinden — so erwähnt er bei der Lues II, daß nur 63,7% der Fälle mit Plasmazellen Lymphocytose hatten —, ist interessant genug, um eine Nachprüfung wünschenswert erscheinen zu lassen. Man muß sich dabei vor Augen halten, daß der einwandfreie Nachweis von Plasmazellen im Liquor durchaus nicht leicht ist. Wenn *Fleischmann* in einem Falle, der im ganzen $^{16}/_3$ Lymphocyten aufwies (im Zählresultate sind doch wohl die Plasmazellen mit inbegriffen), „reichlich Plasmazellen“ (Plasmazellen + + +) fand, so ist das ein Widerspruch, der einer Aufklärung bedarf. Jedenfalls scheint es kaum berechtigt, auf Grund der Beobachtung, daß von den Fällen mit objektiven neurologischen Symptomen 100% Plasmazellen und 80% Lymphocytose aufwiesen, zu behaupten: „das einzig bleibende Symptom des Liquor bei objektiven Nervenveränderungen ist nur der Nachweis von Plasmazellen;“ denn die Zahl der beobachteten Fälle betrug 5; es handelt sich also um einen einzigen Fall mit objektiven neurologischen Symptomen, welcher Plasmazellen und keine Lymphocytose aufwies.

Die von *Fleischmann* nachdrücklich hervorgehobene Tatsache, daß subjektive nervöse Beschwerden nicht immer mit Liquorveränderungen einhergehen, ist aus der Literatur bekannt. Ich möchte aber dennoch hervorheben, daß ich in Übereinstimmung mit den Erfahrungen so mancher Forscher solche Beschwerden viel häufiger bei positiven Liquorbefunden, als bei normalem Liquor gesehen habe. (Ich fand in liquorpositiven Fällen nervöse Beschwerden — Kopfschmerzen, Schwindelgefühl u. dgl. — in nahezu 70%, in liquornegativen nur in etwa 15% der Fälle.)

Über die Häufigkeit von Liquorveränderungen bei der tertiären Lues finden sich in der Literatur sehr verschiedene Angaben. Während manche Autoren nie oder nur selten Veränderungen sahen, was sie mit

der Tatsache des seltenen Vorkommens von nervösen Erkrankungen bei der Lues III in Zusammenhang bringen, fanden andere häufig abnorme Befunde. Die Beobachtung von *Fleischmann* allerdings, daß fast alle Fälle von unbehandelter Lues III liquorkrank sind, ist bisher vereinzelt. (*Kohrs* allerdings fand gleichfalls bei unbehandelten Fällen einen hohen Prozentsatz, nämlich 48% Veränderungen, und es muß diese Zahl noch erhöht werden, da er die Grenze des Normalen sehr weit zieht.) Es muß aber erwähnt werden, daß die Unstimmigkeiten in den Prozentzahlen dieser Krankheitsgruppe bei *Fleischmann* besonders groß sind. Wenn *Fleischmann* aus dem Vergleich der überaus hohen Zahl von Liquoranomalien bei der Lues III mit der weitaus geringeren Zahl bei der Lues latens schließt, daß dieser Unterschied von der Art der Lues im Sekundärstadium abhänge, nämlich davon, ob es sich um eine Lues handelt, die sich in der Folgezeit zur ulcerösen oder zur latenten Lues ausbildet, so ist das keineswegs begründet. Ich möchte ihm die Auffassung *Kyrles* entgegenhalten, der die Divergenzen in den Befunden der verschiedenen Autoren damit erklärt, daß die Liquorveränderungen bei der gummösen Lues zu spontaner Rückbildung neigen.

Der Frage der Beeinflussung der Liquorveränderungen durch die Behandlung hat *Fleischmann* ebenfalls sein Augenmerk zugewendet; begreiflicherweise ist diese Frage auch sonst in den letzten Jahren viel erörtert worden. *Fleischmann* fand, wie auch andere Autoren, bei den behandelten Fällen der manifesten Lues II eine größere Zahl von schweren Veränderungen als bei den nichtbehandelten. Dagegen liegen nach seinen Untersuchungen die Verhältnisse in der Frühlatenz (Infektion in den letzten 2 Jahren) für die behandelten und namentlich für die genügend mit Salversan behandelten Fälle wesentlich günstiger als für die „vollkommen ungenügend behandelten“ und auch in der Spätlatenz (Infektion vor mehr als 2 Jahren) zeigen die vollkommen ungenügend behandelten Fälle wesentlich stärkere Anomalien als die früher ausreichend mit Hg behandelten. (Mit Salvarsan genügend behandelte Fälle aus diesem Zeitraume lagen nicht vor.) Bei der Lues III dagegen findet *Fleischmann* bei den gut mit Salvarsan behandelten Fällen viel schlechtere Resultate als bei ungenügend behandelten, und er zieht daraus den Schluß, daß die hohen Zahlen auf die toxische, das Gewebe schädigende Wirkung des Arsens zurückzuführen sei, durch welche das Nervensystem weniger resistent werde. Daß gerade die Befunde bei der Lues III nicht dazu angetan sind, so weitgehende Schlüsse zu rechtfertigen, dürfte aus den früheren Ausführungen hervorgehen.

Aus früheren Statistiken von *Königstein* und *Goldberger* und von *Kyrle*, *Brandt* und *Mras* gewinnt man den Eindruck, daß auch in der Latenz- und Rezidivzeit die Prozentzahl der Liquorveränderungen nach vorausgegangener guter Behandlung keineswegs geringer, eher

sogar etwas größer ist, als bei nicht oder ungenügend behandelten — eine Erfahrung, die bekanntlich *Gennerich* zur Annahme veranlaßt hat, daß die übliche Allgemeinbehandlung durch die Einschränkung der allgemeinen Durchseuchung Meningorezidive produziere. Eine Ausnahme hiervon macht nach *Gennerichs* Untersuchungen nur eine intensive Salvarsanbehandlung im Frühstadium der Lues, und auch *Finger* und *Kyrle* empfehlen zur Vermeidung der Salvarsanprovokation eine möglichst energische Salvarsanbehandlung in der frühen Sekundärperiode. Doch meinen diese Autoren, daß noch bis zum Ende des 2. Jahres ein günstiger Einfluß einer intensiven Behandlung auf den Liquorbefund zu konstatieren sei, während bei einer Behandlung im 3. und 4. Jahre die Aussichten schon schlecht seien, immerhin aber doch in einem kleinen Teile noch ein Erfolg nachweisbar sei. (Wieweit aber dabei der spontane Rückgang spontan entstandener oder provozierter Veränderungen mit eine Rolle spielt, scheint noch nicht genügend aufgeklärt zu sein.)

Finger und *Kyrle* unterscheiden im Sekundärstadium 3 Gruppen von Fällen: 1. solche, in denen selbst hochpathologische Veränderungen prompt zum Schwinden zu bringen sind und die Befunde normal bleiben; 2. solche, die ebenfalls rasch negativ werden, aber rückfällig werden; 3. (kleinste Gruppe) solche, die sich resistent zeigen, von denen aber immerhin doch manche nach vielen Kuren normal werden.

Im ganzen wird man also nach den vorliegenden Erfahrungen sagen können, daß eine ungenügende Behandlung, zumal mit Salvarsan, die Liquorverhältnisse ungünstigt beeinflußt, daß eine sehr ausgiebige Behandlung in der frühesten Zeit wirksam ist, daß aber eine, wenn auch intensive Behandlung um so weniger Erfolg quoad Sanierung des Liquor verspricht, in einem je späteren Zeitpunkte nach der Infektion sie einsetzt.

Mit der Frage der Beeinflussung der Liquorveränderungen durch die Therapie hängt bereits jenes Thema einigermaßen zusammen, das im Vordergrunde des aktuellen Interesses steht, nämlich die Frage nach der prognostischen Bedeutung der Liquoranomalien bei der Lues. Hier muß aber zweierlei streng geschieden werden — in der Literatur geschieht das leider nicht immer —, nämlich die Frage, was aus den frühluetischen Liquorveränderungen später wird, ob sich aus gewissen Momenten Schlüsse auf ihre spontane Rückbildungsfähigkeit oder ihre therapeutische Beeinflußbarkeit oder auf ihre Beharrlichkeit und Resistenz gegen die Therapie ziehen lassen, und die Frage, wieweit sich aus den Liquorveränderungen Schlüsse auf das spätere Auftreten einer nervösen Erkrankung ergeben. Die Schwierigkeit der Beschaffung eines zur Entscheidung dieser Frage geeigneten, d. h. einer durch Jahre fortlaufenden Beobachtung zugänglichen Materiales läßt es begreiflich

erscheinen, daß vieles von dem, was auf diesem Gebiete geäußert wurde, noch recht hypothetischen Charakter trägt.

Was die erste Frage betrifft, so wird in der Literatur etwa folgendes behauptet: *Finger* und *Kyrle* meinen wohl mit Recht, daß man im ganzen mit den positiven Befunden der Frühperiode wegen ihrer spontanen Rückbildungsfähigkeit prognostisch nicht allzuviel anfangen könne. Immerhin meinen sie, daß im allgemeinen die leichten Veränderungen (sie nennen sie „spurweise") in der Überzahl der Fälle eine volle Rückbildungsfähigkeit zeigen, während es bei den stärkeren Veränderungen nicht sicher sei, ob bereits eine gewisse Fixierung eingetreten ist. Manche von diesen Veränderungen seien sicher noch ohne Behandlung rückbildungsfähig, ja es gebe sogar schwere Veränderungen, die sich gegen die Therapie resistent erwiesen haben und die später dennoch verschwinden. *Dreyfus* will Fälle der letzten Art nie gesehen haben. *Finger* und *Kyrle* meinen weiter, daß Fälle mit Liquorveränderungen, die spontan oder unter der Therapie besonders stürmisch hervortreten, eher zur Rückbildung zu bringen sind als Liquoranomalien, die sich schleichend entwickeln. Daß im allgemeinen die Veränderungen um so schwerer zu beeinflussen sein sollen, je später sie behandelt werden, wurde bereits früher erwähnt. Das Bestehenbleiben einer positiven Goldsolreaktion bei sonstiger Negativierung des Liquor erscheint *Kyrle* insofern bedeutsam, als in solchen Fällen weit eher mit einem Rezidiv zu rechnen sei, während Fälle, bei denen durch längere Zeit die Befunde einschließlich der Goldsolreaktion negativ blieben, sich „jenseits der Gefahrenzone auftretender Liquorkomplikationen" befinden. Auch *Dreyfus* bietet ein negativ gewordener Liquor weitgehende Garantie. Immerhin kennt *Kyrle* ähnlich wie *Frühwald* einen „sekundärnegativen" (*Dreyfus*) Fall, d. h. einen Fall, der im Sekundärstadium positiv war und dann negativ wurde, der aber später dennoch positiven Liquor aufwies und metaluetisch erkrankte. (Andere solche Fälle aus der Literatur werden später noch erwähnt werden.) Ein erstmaliges Auftreten von Liquorveränderungen in einem Zeitraume von mehreren Jahren nach der Infektion hat *Kyrle* noch nicht beobachtet. In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle treten die Veränderungen im ersten Jahre der Infektion, vielleicht auch mitunter im 2. oder 3. Jahre auf[1]).

Was die praktisch viel bedeutsamere Frage des Zusammenhanges der Liquorveränderungen mit der nervösen Spätlues betrifft, so steht

[1]) Im Gegensatz dazu beobachtete *Königstein* (Diskussionsbemerkung, Jahrb. f. Psych. **41**, 255, 1922) ein Hinaufschwellen der positiven Werte bei den latenten Luetikern zwischen dem 3. und 5. Jahre; er meint, daß man daran denken müsse, daß auch nach Abschluß des 2. Jahres bis dahin fehlende Liquorveränderungen auftreten können.

vor allem schon seit längerer Zeit fest — namentlich haben auch *Kyrle* und seine Mitarbeiter hierfür Beweismaterial erbracht —, daß auch Fälle mit schweren Liquorveränderungen bei sehr langer Beobachtungsdauer gesund bleiben können. Die Formulierung von *Dreyfus*, daß „von der Latenzzeit der Lues an ein schwer pathologischer Liquor offenbar gleichbedeutend ist mit aktiver progredienter Lues des Nervensystems, wenn auch über Art und Tempo der Progredienz nichts ausgesagt werden kann", schießt zweifellos über das Ziel. Andererseits aber steht eine Anzahl von Forschern auf dem — man möchte sagen dem gesunden Menschenverstand einleuchtenden — Standpunkt, daß die Anwärter auf eine Metalues unter den Trägern der Liquorveränderungen, insbesondere der schweren Liquorveränderungen zu suchen sind[1]). So glaubt *Fleischmann* „mit *Dreyfus* und anderen, daß diejenigen Frühsyphilitiker, die ihre pathologischen Liquorwerte nicht verlieren, sowie diejenigen, die schwere Veränderungen in der Latenzperiode aufweisen, Anwärter auf metaluetische Erkrankungen sind". Doch finden sich in der letzten Zeit auch manche skeptische Urteile. So wollen *Finger* und *Kyrle* keine bindenden Schlüsse ziehen, halten aber doch die Fälle, die zur Rückbildung neigen, für weniger gefährdet. *Nonne* hält es für möglich, daß diejenigen Sekundärluiker Anwärter auf Paralyse usw. sind, bei denen der Liquor frühzeitig neben der Lymphocytose Phase I und zahlreiche Plasmazellen aufweist, er meint aber: die Ansicht, die ja sehr bestechend war, weil sie einfach und klar zu sein schien, daß der Liquor des späteren Tabikers und Paralytikers vom Zeitpunkt der Infektion an nicht wieder normal wird (ich erwähne beispielsweise eine Äußerung von *Werther*, für den es „sicher ist, daß jede Paralyse sich schleichend aus der Frühmeningitis entwickelt"), läßt sich heute als Gesetz nicht mehr aufstellen. *Nonne* zitiert auch die Äußerung *Plauts*, daß die Frage keineswegs sicher bejaht werden könne, daß die Liquorveränderungen im Sekundärstadium im Zusammenhang stehen mit den späteren syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems, er meint aber doch, daß ein solcher Zusammenhang „die

[1]) Freilich muß man sich von vornherein sagen, daß ein solcher Zusammenhang nicht zu bestehen braucht, weil einerseits der Liquorbefund nur über das Verhalten der Meningen und nicht über das des Zentralorganes Aufschluß gibt und weil daher, wenn auch Organerkrankungen syphilitischer Natur in der Regel mit Liquorveränderungen einhergehen, dennoch die Meningealerkrankung nicht der Vorläufer der Organerkrankung sein muß, und weil andererseits, wie *Weigeldt* mit Recht hervorhebt, in der Beschaffenheit des Liquor nicht nur spezifisch syphilitische Prozesse, sondern auch nicht spezifische Umbauvorgänge zum Ausdruck kommen. *Wagner-Jauregg* äußerte in einer Diskussionsbemerkung im Januar 1920 (Jahrb. f. Psych. **41**, 251, 1922) seine Skepsis in bezug auf die prognostische Bedeutung der Liquorbefunde und machte die Bemerkung, daß es Menschen zu geben scheine, bei denen der positive Liquorbefund „die Bedeutung eines harmlosen *ungefährlichen chronischen* Katarrhs der Meningen" habe.

Regel" sei. *Meyerbach* äußert sich dahin, daß „die von einer Reihe von Forschern vertretene Ansicht, daß sich die Paralyse nur bei den chronisch im Liquor Affizierten entwickle, eine Einbuße erlitten" habe. Nur *Lesser* steht unbedingt auf dem Standpunkt, daß ein positiver Liquorbefund in der Frühperiode in keiner Weise für Tabes und Paralyse prädisponiere. „Der Keim zur Tabes und Paralyse wird erst in der Spätperiode gelegt. Tabes und Paralyse sind quartärsyphilitische Erkrankungsformen." *Lesser* meint sogar, daß Luetiker mit negativem Liquorbefund in der Frühperiode weit mehr Gefahr laufen, später Tabes oder Paralyse zu bekommen.

Nun ist an Tatsachenmaterial zur Entscheidung dieser Frage im ganzen zwar recht wenig, in der letzten Zeit aber immerhin doch einiges beigebracht worden. Neben einer im Jahre 1921 erschienenen Arbeit von *Meyerbach*, die von einer anderen Fragestellung ausgehend, auch ein für unser Thema verwertbares Material enthält, ist in dieser Richtung eine kürzlich erschienene Arbeit von *Fuchs*, einem Assistenten von *Dreyfus*, von großem Wert; sie berichtet über eine Anzahl von neurologisch nachuntersuchten Fällen, welche vor mehreren Jahren von *Dreyfus* klinisch untersucht und lumbalpunktiert worden waren.

Ein großer Vorzug der Arbeit von *Fuchs* liegt, abgesehen davon, daß in ihr verläßliche Liquorbefunde von *Dreyfus* enthalten sind — was leider nicht bei allen Liquorarbeiten der Fall ist —, darin, daß sämtliche Fälle, wenn auch in großer Kürze, wiedergegeben sind, so daß es möglich ist, die Schlußfolgerungen des Autors selbst zu überprüfen. In bezug auf diese nun nehme ich zum Teil einen von *Fuchs* abweichenden Standpunkt ein, weshalb ich auf Einzelheiten seiner Arbeit genauer eingehen muß.

Die katamnestischen Untersuchungen von *Fuchs* erstrecken sich auf 56 Fälle, welche bei der vor mehreren Jahren vorgenommenen Lumbalpunktion einen positiven Befund dargeboten haben. Von diesen waren 10 neurologisch progredient, und zwar waren 4 mäßig progredient: subjektiv beschwerdefrei und arbeitsfähig, jedoch mit objektiven Symptomen (Pupillen, Reflexe, Kältehyperästhesie), und 6 schwer metaluetisch erkrankt oder an einer Metalues gestorben. Meines Erachtens nun hat *Fuchs* bei den Schlußfolgerungen, die er aus seiner Arbeit zieht, auf die Trennung dieser beiden klinisch so verschiedenen Gruppen nicht genügend Rücksicht genommen. *Fuchs* meint ja gewiß mit Recht, daß seine Resultate doch nur einen Gegenwartsausschnitt geben und daß mancher Fall noch immer progredient werden könne — ich möchte hinzufügen, daß mancher mäßig progrediente Fall vielleicht noch schwer progredient werden könnte. Da aber diese Möglichkeit keineswegs in die Ergebnisse der Arbeit eingehen kann, und die von *Fuchs* als mäßig progredient bezeichneten Fälle doch im

gegenwärtigen Zustande praktisch gesund sind, müssen sie in der Zusammenfassung wesentlich anders gewertet werden als die schwer erkrankten. Dabei möchte ich noch anführen, daß mir *Fuchs* einen Fall mit Unrecht zu den stark progredienten zu zählen scheint. Sein Fall 23, von dem er sagt: „Verlauf progredient zu Tabes rudimentaria", gehört wohl auch in die Gruppe der mäßig progredienten Fälle. Da bei der geringen Zahl schwer progredienter Fälle schon ein einziger verschieden bewerteter Fall eine große Rolle spielt, werde ich im folgenden auf diese Beobachtung wiederholt zurückzukommen haben.

Was die einzelnen Ergebnisse von *Fuchs* betrifft, so kann ich seiner Folgerung, daß einer isolierten Drucksteigerung eine prognostische Bedeutung nicht zukomme, vollkommen beipflichten. Auch *Weigeldt* hat sich kürzlich in diesem Sinne geäußert. Dagegen stimme ich mit *Fuchs* in der prognostischen Bewertung einer isolierten Eiweißvermehrung nicht überein. *Fuchs* fand unter 9 Fällen, die dieses Symptom aufgewiesen hatten, 3 neurologisch progrediente; 4 nicht progrediente Fälle, welche Eiweißvermehrung und Drucksteigerung dargeboten hatten, läßt *Fuchs* wegen der geringen Anzahl, die einen Schluß nicht gestatte, vollkommen beiseite. Diese Fälle aber müssen selbstverständlich zu denen mit isolierter Eiweißvermehrung hinzugezählt werden, und dann erweisen sich nur mehr 3 von 13 Fällen als neurologisch progredient. Unter diesen 3 Fällen aber sind 2 von *Fuchs* als mäßig progredient bezeichnete und der 3. Fall (Fall 23), den *Fuchs* zu den schwer progredienten zählt, ist die früher erwähnte rudimentäre Tabes. Es ist also von 13 Fällen mit isolierter Eiweißvermehrung (bzw. Eiweißvermehrung und Drucksteigerung) ohne sonstige pathologische Reaktionen kein einziger schwer an Metalues erkrankt, meines Erachtens ein deutlicher Hinweis darauf, daß eine isolierte Eiweißvermehrung in prognostischer Hinsicht nicht besonders ungünstig zu werten ist. Diese Auffassung stimmt mit den Arbeiten von *Bloch* und *Vernes* überein, die sich mit dieser Erscheinung eingehend befaßt haben, und entspricht auch meiner Erfahrung in einigen durch Jahre verfolgten Fällen. Auch *Meyerbach* fand in 7 Fällen mit isolierter Phase I — in denen allerdings nach der Angabe der Verfasserin die katamnestischen Untersuchungen zum Teil sehr dürftig waren — nur einmal lichtstarre Pupillen, aber kein einziges Mal schwere Progredienz.

Welche Bedeutung haben nun schwere Liquorveränderungen für die Prognose in Hinsicht auf die Erkrankung an Metalues? Vor allem ist da bemerkenswert, was auch *Fuchs* genügend hervorhebt, eine wie große Zahl von Luetikern, die in der Spätlatenz Liquorveränderungen, zum Teil schweren Grades aufwiesen, bei einer so langen Beobachtungsdauer von nervösen Störungen freiblieb. (Das durchschnittliche Intervall zwischen Infektion und Nachuntersuchung, bzw. Tod des Kranken,

betrug 18,3 Jahre.) War auch die Tatsache an sich, daß nur ein Teil der Liquorkranken metaluetisch wird, schon seit langem bekannt, so dachte man doch wohl nicht an einen so hohen Prozentsatz. Immerhin ist *Fuchs* doch der Ansicht, daß durch seine Untersuchungen, die „Vermutung von *Dreyfus*, daß die liquorpositiven Fälle von Spätlues ganz besonders durch die Metalues gefährdet sind, durchaus bestätigt" wird. Er fand in seinem Materiale $10^1/_2$% Erkrankungen an Metalues — wobei sich bei diesen Fällen auch der eine rudimentäre befindet; zählt man diesen nicht mit, so sind es nicht ganz 9%! —, während er nach *Mathes* und *Erb* die Prozentzahl der Erkrankungen an Metalues mit 5—6% aller Luesinfektionen einstellt. Nun kommen aber *Mattauschek* und *Pilcz* in ihrer bekannten Arbeit zum Schluß, daß etwa 10% aller Syphilitiker an schweren luetischen Nervenleiden erkranken, und es würde sich unter Zugrundelegung dieser Zahl aus den Untersuchungen von *Fuchs* gerade das entgegengesetzte schließen lassen als das, was er hervorhebt. Es würde nämlich aus ihnen hervorgehen, daß von den Luetikern mit positivem Liquor in der Latenzzeit nicht mehr an Metalues erkranken, als dem Prozentsatz an Erkrankungen bei Luetikern überhaupt entspricht, das hieße also, daß Luetiker mit positivem Liquorbefunde nicht öfter erkranken als solche mit normalem Liquor. Auch wenn man *Dreyfus*' eigene Äußerung heranzieht, daß „man allgemein annimmt, daß bei etwa 12—14% aller syphilitisch Infizierten nach Jahren zentralnervöse luische Erkrankungen festgestellt werden können", kommt man zu einem ähnlichen Ergebnis. Die von *Dreyfus* angegebene Prozentzahl enthält allerdings auch jene Fälle, welche *Fuchs* als mäßig progredient bezeichnet, und unter Einbeziehung auch dieser Fälle sind 17,9% (10 von 56) der von ihm nachuntersuchten Fälle als nervenkrank anzusprechen. Man sieht aber doch, daß es sich hier um Differenzen handelt, die — namentlich in Anbetracht der immer noch geringen Zahl von Fällen, deren Nachuntersuchung ja nur als ein gewiß äußerst wertvoller Anfang betrachtet werden muß — nicht allzusehr ins Gewicht fallen.

Allerdings hätte *Fuchs* etwas höhere Zahlen für die Gefährdung liquorkranker Fälle erhalten, wenn er die Fälle mit isolierter Drucksteigerung ausgeschaltet hätte; er hätte dann bloß 44 liquorkranke Fälle und unter diesen 10, d. i. 22,7% mit Nervensymptomen oder 6, d. i. 13,6% (nach meiner Auffassung allerdings nur 5, d. i. 11,4%) schwer Erkrankte. Eine weitere Korrektur ließe sich noch vornehmen, wenn man von den 5 liquorpositiven Fällen, deren Punktion in den ersten 2 Jahren nach der Infektion erfolgte (die anderen in diesem Zeitraum punktierten Fälle wiesen nur eine isolierte Drucksteigerung auf und sind daher schon unter den 12 Fällen mit isolierter Drucksteigerung abgezogen worden), 3 als liquorgesund ausschalten würde, da man

nach dem früher Auseinandergesetzten annehmen kann, daß so viele Fälle in der Spätlatenz liquorgesund geworden wären. Man hätte dann 10 von 41 (24,4%) progrediente, und zwar 6 von 41, d. i. 14,6% (oder 5 von 41, d. i. 12,2%) schwer erkrankte Fälle zu verzeichnen.

Aber selbst wenn man diese Zahlen zugrunde legt, so kommt man zu dem bemerkenswerten, von *Fuchs* nicht angeführten Ergebnis, daß eine erstaunlich große Zahl von Fällen, die in der Spätlatenz negativ waren, später dennoch an Metalues erkranken. *Dreyfus* will zwar keinen einzigen nervengesunden, (ohne vorausgegangene Behandlung) liquornegativen Kranken aus der Spätlatenz gesehen haben, der späterhin zentralnervöse Störungen bekam, doch steht diese Beobachtung mit den aus seinen eigenen Fällen zu folgernden Ergebnissen nicht im Einklang. Eine einfache Rechnung zeigt das. Nimmt man auf Grund der früher zitierten, von *Dreyfus* selbst gemachten Untersuchungen an, daß die Prozentzahl der positiven Liquorbefunde in der Spätlatenz etwa 20 beträgt, und daß von diesen Liquorkranken 14,6% an Metalues erkranken, so ergibt sich folgendes: Von 1000 Luetikern haben 200 einen positiven Liquorbefund in der Spätlatenz und von diesen erkranken 29 an Metalues; nimmt man sehr vorsichtig an, daß von allen Luetikern nur etwa 8% an einer nervösen Spätlues erkranken, so heißt das, daß 80 von 1000 Luetikern erkranken; da 29 von diesen 80 Fällen auf die in der Spätlatenz liquorpositiven entfallen, müssen 51 von 800 in der Spätlatenz liquornegativen Fällen, das sind 6,4%, an Metalues erkranken. Auch ein positiver Beweis ist bereits in dieser Richtung erbracht worden. *Meyerbach* fand bei ihren Nachuntersuchungen, daß bei 58 Fällen mit negativen Liquorbefunden[1]) und ohne neurologische Symptome sich dreimal (mehr als 5%) nervöse Symptome entwickelten, die auf eine luetische Ätiologie schließen ließen. So zitiert *Meyerbach* einen Fall von luetischer Infektion mit 31 Jahren, in welchem 3 Jahre nach der Infektion negativer neurologischer Befund und normaler Liquor bestanden, während 5 Jahre später eine Paralyse mit typischen Liquorveränderungen festgestellt wurde.

---

[1]) Die Goldsolreaktion wurde in diesen Fällen, ebenso wie in den Fällen von *Dreyfus* nicht angestellt. Es ist aber mehr als fraglich, ob gerade diese Reaktion bei ihrem so häufigen Vorkommen für die Prognosenstellung Ausschlag geben wird. Wenn *Kyrle, Brandt* und *Mras* dem Bestehenbleiben einer isolierten Goldsolreaktion im Sekundärstadium der Lues eine prognostische Bedeutung für die weitere Entwicklung der Liquorverhältnisse beimessen, indem sie hervorheben, daß gelegentlich aus einer zurückbleibenden schwachen Goldsolreaktion wieder komplette Liquorbefunde hervorgehen, und daß namentlich das Bestehenbleiben einer hochpositiven Goldsolreaktion prognostisch nicht gleichgültig sei, so handelt es sich hier immer nur um die Frage, was weiterhin mit dem Liquor geschieht, nicht aber — und das ist ja nach den oben besprochenen Ergebnissen keineswegs identisch — um die Frage, ob sich eine syphilitische Erkrankung des Zentralnervensystems entwickeln wird.

Wenn es *Fuchs* als verhängnisvollen Irrtum bezeichnet, wenn man erst einer Häufung der pathologischen Zeichen eine ungünstige prognostische Bedeutung zumißt, so kann das nach seinem Materiale nicht ganz unbestritten bleiben. Dieser Standpunkt von *Fuchs* ist die Folge des Umstandes, daß er — wenn er auch hervorhebt, daß die Zahl der Schwerprogredienten bei den Fällen mit schwereren Liquorveränderungen unzweifelhaft mehr überwiegt als bei denen mit isolierter Eiweißvermehrung — die mäßig progredienten von den schwer progredienten Fällen nicht genügend trennt. Es zeigt sich nämlich an seinem Material, daß von den Fällen mit leichten Veränderungen kein einziger schwer progredient wurde, während von den 24 Fällen mit mehreren pathologischen Liquorzeichen 5, also mehr als 20%, schwer erkrankt sind. Man würde daraus auf eine besonders ungünstige Bedeutung bloß der schweren Liquorveränderungen schließen müssen.

Freilich müssen alle diese Folgerungen erst noch an einem großen Material nachgeprüft werden und sind allzu weitgehende Schlüsse vorläufig noch nicht gerechtfertigt. Wie leicht die statistische Verarbeitung eines zu kleinen Materiales zu Fehlresultaten führen kann, geht daraus hervor, daß man auf Grund der *Fuchs*schen Arbeit zu dem etwas merkwürdigen Schluß gelangen könnte, daß liquorgesunde Fälle, von denen, wie ich dargelegt habe, offenbar eine nicht unbeträchtliche Zahl später an Metalues erkrankt, stärker gefährdet sind als Fälle mit isolierter Drucksteigerung, die alle (12) gesund blieben, ja auch als Fälle mit isolierter Eiweißvermehrung, von denen zwar eine größere Zahl leicht progredient wurde, keiner aber schwer erkrankte.

Die Tücken der statistischen Verarbeitung eines kleinen Materiales sieht man auch an den Erörterungen von *Fuchs* über den Einfluß des Lebensalters, in welchem die Infektion akquiriert wurde, auf die künftige Entwicklung eines Nervenleidens. *Fuchs* findet bei 31 Fällen, deren Infektion vor dem 30. Lebensjahr erfolgte, 5 mal Progredienz (15%, richtig 16%), darunter zweimal ($6^1/_2$%) schwere Progredienz, dagegen bei Infektionen in höherem Lebensalter wesentlich ungünstigere Zahlen, nämlich unter 19 Fällen[1]) ebenfalls fünfmal Progredienz (26%), darunter viermal (21%) schwere (unter diesen befindet sich der von mir als leicht aufgefaßte Fall 23). Nun sind unter den 10 progredienten Fällen 2 (Fall 24 und der eben erwähnte Fall 23), welche bei der Infektion 30 Jahre alt waren. Rückt man nun die Grenze zwischen den

[1]) Es ist aus der Arbeit von *Fuchs* nicht ersichtlich, warum bei der statistischen Verarbeitung dieser Frage ebenso wie in der Tabelle über die Verteilung der Krankheiten auf die Geschlechter nur 50 Fälle in Betracht gezogen wurden. Ich habe bei meiner im Text wiedergegebenen Berechnung die Lebensalter zur Zeit der Infektion aus den Angaben über die einzelnen Fälle zusammengestellt und aus diesen Zahlen die Prozentverhältnisse berechnet. Von den Fällen sind 35 unter 30 Jahren, 5 30 Jahre alt, also 40 Fälle unter 31 Jahren und 16 darüber.

beiden Gruppen bloß um 1 Jahr hinauf, so ergibt sich ein stark abweichendes Resultat; es sind nämlich unter 40 Fällen bis zum 31. Lebensjahre 7 ($17^1/_2$%) progredient, davon nach der Einteilung von *Fuchs* (Einrechnung von Fall 23) 4 (10%) schwer progredient, nach meiner für das Endergebnis von *Fuchs* günstigeren Auffassung (Fall 23 als mäßig progredient) 3, d. i. $7^1/_2$%, schwer progredient. Von den 16 Fällen, deren Infektion nach dem 31. Lebensjahr erfolgt ist, sind 3 ($18^3/_4$%) progredient, darunter 2 ($12^1/_2$%) schwer. Es ergeben sich also etwa gleich große Prozentzahlen bei Berücksichtigung aller progredienten Fälle überhaupt, während bei Berücksichtigung der schwer progredienten Fälle wohl ein ungünstiger Einfluß einer späteren Infektion erschlossen werden kann. Doch wird man bei der geringen Zahl von Fällen, bei welcher das zufällige Hineingeraten eines einzigen Falles das Resultat bereits sehr erheblich ändert, aus solchen Befunden keinerlei Schlüsse ziehen dürfen.

Sehr bemerkenswert ist das Ergebnis von *Fuchs*, daß unter 16 Frauen mit positivem Liquorbefund nur bei einer einzigen ein mäßig progredienter Prozeß sich einstellte, während alle übrigen Fälle von Progredienz sich auf 34 Männer verteilen[1]). *Pilcz* hat anläßlich eines Vortrages von *Kyrle* darauf hingewiesen, daß das häufige Gesundbleiben liquorpositiver Prostituierter die Anschauung *Wagner-Jaureggs* unterstütze, daß psychopathisch minderwertige Persönlichkeiten — das sind ja viele von den Prostituierten — besonders wenig zur Akquisition einer Paralyse neigen. Ob es sich auch in den Fällen von *Fuchs* vorwiegend um Prostituierte handelt, geht aus seiner Arbeit nicht hervor. Es sei aber auf eine Bemerkung *Nasts* hingewiesen, der den im allgemeinen günstigeren Verlauf der „Liquorlues" bei der Frau mit endokrinen Vorgängen (Uterus) in Zusammenhang bringt. Jedenfalls warnen diese Fälle eindringlich vor einer prognostischen Überschätzung des positiven Liquor.

Was die prognostische Bedeutung der WaR. im Serum betrifft, so möchte ich die Ergebnisse der Nachuntersuchungen von *Fuchs* ebenfalls etwas anders ausdrücken. *Fuchs* hat in 36 Fällen (in der Arbeit heißt es wohl irrtümlich 38) die WaR. im Serum nachuntersucht. In 9 Fällen blieb die bei der ersten Untersuchung negative Reaktion negativ. Von diesen Fällen wurde einer mäßig progredient. In 17 Fällen war bei der Nachuntersuchung die früher positive Reaktion negativ geworden; von diesen wurden 3 mäßig und 1, d. i. aber der von mir als mäßig progredient aufgefaßte Fall 23, schwer progredient. Von 10 Fällen, deren WaR. sowohl bei der ersten Nachuntersuchung als auch bei der Nachprüfung positiv war, waren 2 an Metalues erkrankt. *Fuchs* schließt aus diesen Befunden: Da in fast $^1/_4$ der Fälle ein Über-

[1]) Siehe die Anmerkung auf der vorhergehenden Seite.

greifen auf das Zentralnervensystem stattgefunden habe, dürfe man sich mit dem Negativwerden der Serumreaktion nicht begnügen. Auch hier zeigt sich die Trennung der schwer progredienten von den mäßig progredienten Fällen zu wenig berücksichtigt. Ich würde sagen, ohne allerdings bei der geringen Zahl der Fälle auf diesen Schluß allzu großes Gewicht zu legen: Die beiden einzigen schwer progredienten Fälle haben bei der Nachuntersuchung ebenso wie bei der früheren Untersuchung eine positive Serumreaktion gehabt. Unter den Fällen, bei denen die WaR. im Serum von vornherein negativ war, und unter denen, bei welchen die früher positive Reaktion negativ wurde, finden sich nur mäßig progrediente Fälle, und zwar in der ersten dieser beiden Gruppen verhältnismäßig viel weniger; es scheint also, daß das Negativwerden der Serumreaktion in bezug auf den Ausbruch einer Metalues als günstiges Zeichen angesehen werden kann.

Die Tabellen von *Fuchs* über den Einfluß der Behandlung auf die Progredienz des Leidens sind leider nicht recht zu verwerten, weil sie, abgesehen von der geringen Zahl von Fällen, die in jeder Gruppe vorkommen, Druckfehler enthalten. Immerhin scheinen die Erfahrungen von *Fuchs* den von *Dreyfus* in bezug auf die Beeinflußbarkeit der spätluetischen Veränderungen wiederholt geäußerten Optimismus nicht zu bestätigen. Ich teile in dieser Hinsicht den noch kürzlich von *Weigeldt* geäußerten skeptischen Standpunkt, dem auch die zitierten Angaben von *Finger* und *Kyrle* entsprechen.

Fasse ich zusammen, was sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen in bezug auf die Liquorveränderungen bei der nichtnervösen Lues und in bezug auf ihre prognostische Bedeutung ergibt, so komme ich zu den folgenden, zum Teil allerdings noch keineswegs endgültigen Schlüssen.

Als erstes Symptom der Infektion der Meningen stellt sich eine Liquorvermehrung ein, die sich in der überaus häufigen Druckerhöhung kundgibt (*Dreyfus, Rost, Fleischmann*); man kann diese als prämoniterisches Symptom der entzündlichen Reaktion der Meningen auffassen.

Außerdem kommt es in manchen Fällen im seronegativen Stadium noch vor dem Auftreten der Drüsenschwellung zu einer leichten Zellvermehrung. Auch positive Goldsolreaktion und Hämolysinreaktion wurde von manchen Autoren als Frühsymptom — schon vor der Zellvermehrung — beobachtet (*Kyrle, Weigeldt, Frühwald; Kafka*). Nach dem Auftreten der Drüsenschwellung stellt sich in einzelnen Fällen der seronegativen Lues auch eine Eiweißvermehrung ein. Eine positive WaR. wurde in diesem Stadium bisher nur von *Fleischmann* beobachtet, weshalb man bei der Möglichkeit technischer Versager diesen Befund noch nicht als gesichert betrachten kann. Die Häufigkeit der — stets leichten — Liquorveränderungen im Stadium der seronegativen Lues

beträgt nach den Angaben der Literatur höchstens 8—10%; die weit höheren Zahlen *Fleischmanns* bedürfen der Nachprüfung.

Mit dem Positivwerden der WaR. im Serum nehmen die pathologischen Liquorreaktionen rasch an Zahl und Stärke zu und auch in den folgenden Monaten steigt ihre Häufigkeit noch allmählich an, um — nach Untersuchungen von *Königstein* und *Goldberger* — etwa im 10. Monat den Höhepunkt zu erreichen und von da ab allmählich abzusinken. Sicher finden sich, auch wenn man von der Druckerhöhung absieht, in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle von Lues im Verlaufe des ersten Jahres nach der Infektion Veränderungen. Daß sich in diesem Zeitraum auch Veränderungen an den Meningen etablieren, ist wiederholt nachgewiesen worden (*Wohlwill, Delbanco* und *Jakob,* zuletzt in größerem Maßstabe von *Königstein* und *Spiegel*).

Zum größeren Teile gehen diese Veränderungen, sei es mit, sei es ohne Behandlung wieder zurück, so daß sich in der Spätlatenz, wenn keine objektiven neurologischen Symptome vorhanden sind, Liquorveränderungen etwa nur in 20% aller Fälle finden; von diesen sind etwa die Hälfte schwere Veränderungen.

Subjektive nervöse Beschwerden treten in den frühen Stadien der Lues weit häufiger bei Kranken mit positivem Liquorbefunde als bei Liquorgesunden auf; sie kommen aber auch in einer gewissen Zahl von Fällen bei den letzteren vor. (Es wäre zu untersuchen, ob nicht auch in diesen Fällen Konzentrationsänderungen des Liquor vorliegen.)

Ob bestimmte klinische Erscheinungen (Exantheme u. dgl.) in besonderer Häufigkeit mit Liquorveränderungen einhergehen, ist noch nicht eindeutig entschieden. Für die Alopecie scheint festzustehen, daß sie einen ungewöhnlich hohen Prozentsatz von Liquorveränderungen aufweist.

Über die Häufigkeit abnormer Liquorbefunde bei Lues III gehen die Angaben in der Literatur beträchtlich auseinander. Die Beobachtung *Fleischmanns*, daß unbehandelte Fälle von Lues III fast ausnahmslos liquorkrank sind, ist vorläufig vereinzelt. Seine Auffassung, daß die Verschiedenheit der Befunde bei der Spätlatenz und der Lues III mit der Art der Lues zusammenhängen, erscheint unwahrscheinlich (gegen sie sprechen die zahlreichen negativen Befunde der Literatur). Ansprechender ist die Auffassung *Kyrles*, daß die Veränderungen der Lues III zu Rückbildung neigen.

In bezug auf den Einfluß der antiluetischen Behandlung auf den Liquor scheint festzustehen, daß im Stadium der Sekundärperiode jede Art der Behandlung im allgemeinen — wenigstens vorübergehend — provozierend einwirkt. Günstig scheint der Einfluß einer sehr intensiven Behandlung im ganz frühen Stadium zu sein, eine gewisse Einwirkung läßt sich vielleicht auch später noch — etwa im Verlaufe der

beiden ersten Jahre nach der Infektion — erzielen (*Finger* und *Kyrle*), während spätere Behandlungen im ganzen an den Befunden scheinbar nicht mehr viel ändern. (Von der endolumbalen Behandlung ist hier abgesehen.) Jedenfalls gibt es sehr große individuelle Verschiedenheiten.

Für die Prognose der Liquorveränderungen in Hinsicht auf die nervöse Spätlues liegt noch sehr wenig verwertbares Material vor, weshalb die Ergebnisse derzeit noch als besonders unsicher bezeichnet werden müssen. Vorläufig ergeben sich mit aller Reserve die folgenden Schlüsse.

Die Liquordruckerhöhung ist für die Prognose belanglos.

Eine isolierte Eiweißvermehrung ist im allgemeinen prognostisch nicht als ungünstig zu werten.

Luetiker, die in der Spätlatenz schwerere Liquorveränderungen (mehrere Reaktionen, insbesondere positive WaR. bei 0,2) aufweisen, scheinen verhältnismäßig stark gefährdet zu sein.

Doch ist es sehr bemerkenswert, daß eine ungeahnt große Zahl von Luetikern, die in der Spätlatenz Liquorveränderungen, selbst solche schweren Grades, darbieten, nicht an Metalues erkranken. Insbesondere ist die geringe Erkrankungszahl beim weiblichen Geschlechte hervorzuheben.

Die statistische Verarbeitung des von *Fuchs* veröffentlichten Materiales im Verein mit den Beobachtungen von *Meyerbach* macht es sehr wahrscheinlich, daß eine nicht geringe Zahl von Luetikern, die in der Spätlatenz normalen Liquor aufweisen, später dennoch an einer Metalues erkranken. Die in den letzten Jahren schon von verschiedenen Autoren skeptisch beurteilte Auffassung, daß sich die Metalues stets schleichend aus der frühluetischen Meningitis entwickle, läßt sich demnach wohl nicht mehr aufrecht erhalten.

Wenn es auch zweifellos richtig ist, daß dort, wo luetische Veränderungen des Zentralorganes bestehen, zumeist auch die Meningen affiziert sind, so ist es doch umgekehrt auf Grund der vorliegenden Beobachtungen wenig wahrscheinlich, daß die nervöse Spätlues von der meningealen Infektion ihren Ausgang nimmt; es scheint sich vielmehr die Erkrankung des Zentralorganes unabhängig von der der Meningen zu vollziehen. Diese Auffassung ist mit manchen Metaluestheorien, so mit der auch aus anderen Gründen anfechtbaren Liquordifussionshypothese von *Gennerich* nicht vereinbar. Das Problem der Metalues ist damit nach wie vor in Dunkel gehüllt.

Bewahrheitet es sich auch in Zukunft, daß eine beträchtliche Anzahl liquorgesunder Fälle metaluisch wird, so kann auch die weitere Bestätigung der Tatsache einer verhältnismäßig stärkeren Gefährdung schwer liquorkranker Fälle an der Auffassung einer Unabhängigkeit der Organerkrankung von der Erkrankung der Meningen nichts ändern. Man

müßte dann für diese Tatsache eine andere Erklärung finden. So könnte man sich z. B. vorstellen, daß in einem Teile der Fälle die Liquorveränderungen der Spätlatenz die Begleiterscheinung bereits vorhandener Parenchymveränderungen sind, welche sich klinisch noch nicht nachweisen lassen.

Die Bedeutung des Liquorbefundes als Richtschnur für das therapeutische Handeln wird durch diese Befunde zweifellos stark beeinträchtigt und die Meinung jener Autoren, die vor einer Überschätzung der Liquorveränderungen in dieser Richtung warnen — kürzlich tat das *Weigeldt* sehr nachdrücklich — wird durch sie unterstützt.

Damit ist allerdings darüber nichts ausgesagt, welche Bedeutung der antiluetischen Behandlung für die Verhinderung der nervösen Spätlues zukommt und in welchem Ausmaße behandelt werden soll, da ja das Auftreten der nervösen Spätlues von den Liquorveränderungen weitgehend unabhängig ist. Die Entscheidung über den Wert einer Behandlung kann nur durch die Beobachtung des klinischen Verlaufes getroffen werden. Es sei aber nochmals betont, daß die gezogenen Schlußfolgerungen nicht endgültig sind, daß vielmehr das aufgeworfene Problem nur durch die Beschaffung eines großen Materiales, also auch nur durch weitere systematische Untersuchungen des Liquor gelöst werden kann.

Literatur.

Bloch und *Vernes*, Soc. de biol. **76**, 280. 1914. — *Brandweiner*, *Müller* und *Schacherl*, Wien. klin. Wochenschr. 1916, S. 993. — *Cornaz*, Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1918, Nr. 47. — *Dreyfus*, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1369; Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 26. — *Fleischmann*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **70**, 175. 1921. — *Fuchs*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **75**, 70. 1922. — *Königstein* und *Goldberger*, Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 381. — *Kyrle*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, S. 283 und 313. — *Kyrle*, *Brandt* und *Mras*, Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 1 und 34. — *Meyerbach*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **67**, 245. 1921. — *Schönfeld*, Dermatol. Wochenschr. **68**, 259. 1919. — *Weigeldt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 39. — *Wile* und *Stokes*, Dermatol. Wochenschr. **59**, 1107 und 1127. — *Finger* und *Kyrle*, *Frühwald*, *Kafka*, *Lesser*, *Nast*, *Nonne*, siehe Verhandl. d. dtsch. dermatol. Ges. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**. 1922.

(Aus der Universitätshautklinik Breslau [Direktor: Geheimrat Professor Dr. *Jadassohn*].)

Experimentelle und histologische Studien über Hautsporotrichose an Ratten.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Max Jessner,**
Oberarzt der Klinik.

(Gekürzte Habilitationsschrift.)

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. März 1923.)

I. Einleitung.

Die Erwägungen, die zu den vorliegenden Untersuchungen führten, seien folgendermaßen kurz angedeutet: Die sehr interessanten Ergebnisse, die die genauere Erforschung der Trichophytien in allgemein-pathologischer Hinsicht erzielt hatte, die Erkenntnis, daß es sich bei diesen nicht nur um lokale Erkrankungen der Haut handelte, sondern daß Allgemeininfektionen, Trichophytosen, gar nicht selten auftreten, ließen erhoffen, durch geeignete Verimpfung von Sporotrichonpilzen, die doch sowohl Haut- wie Allgemeininfektionen verursachen, bezüglich der Generalisierung der Erkrankung, vor allem bezüglich der Immunitätsvorgänge bei Pilzerkrankungen der Haut weitere Aufschlüsse zu erhalten. Andererseits durfte man vielleicht bei experimentellen Studien einer Krankheit, die so häufig lues- und tuberkulose-ähnliche Erscheinungen macht, Ergebnisse erwarten, die wiederum für diese Erkrankungen verwertbar sein konnten.

Daß *cutane Impfungen* an Ratten vorgenommen worden sind, ist sicher. *De Beurmann*, *Gougerot* und *Vaucher* haben darüber auf dem Pariser Medizinischen Kongreß 1907 berichtet. In welcher Weise und in welchem Umfange sie diese Versuche anstellten, ob sie nur zeigen wollten, daß auf Scarificationen und nach „grattage" die Erkrankung angeht, oder ob sie weitere Untersuchungen anschlossen, ist mir nicht bekannt. In ihrem großen Werke erwähnen sie nur, daß sie trichophytoide, bald zurückgehende Erkrankungen der Haut dabei erhielten. Ihre ausführliche Arbeit über die auf dem Kongreß vorgetragenen experimentellen Untersuchungen zu erhalten, war mir trotz vielfacher Bemühungen nicht möglich.

II. Technische Vorbemerkungen.

Der Stamm, den ich zu den Impfungen benutzte, ist ein uns aus Zürich von Prof. *Bloch* gütigst überlassenes Sporotrichon Beurmannii („Stamm Zürich 7").

Ein anderer Stamm unserer Sammlung („Stamm Zürich"), erwies sich in Vorversuchen als weniger pathogen. Der gewählte Stamm pigmentiert langsam, seine Sporenbildung ist im Vergleich mit Abbildungen von Kulturpräparaten anderer Stämme nicht sehr stark, seine Pathogenität ist für Mäuse und Ratten genügend.

Zu allen Impfungen wurde ein Kulturbrei verwandt. Dieser wurde stets so hergestellt, daß eine daumennagelgroße Menge Kultur, von deren Unterfläche der anhaftende Agar abgeschabt war, mit 1 ccm sterilen Wassers in einem sterilen Mörser so lange verrieben wurde, bis die Masse ganz homogen war (bei intensivem Reiben etwa 5—10 Minuten).

Zu einem Versuch wurden selbstverständlich sowohl zur Erstimpfung wie zu den Reinokulationen stets gleich alte Kulturen verwendet. Bei den cutanen Impfungen wurde stets möglichst die gleiche Menge Kulturbrei gleich lange eingerieben.

Bei den cutanen Infektionen, wie sie nach verschiedenen Vorversuchen stets vorgenommen wurden, rieb ich — wie bei den Impfungen mit Trichophytonpilzen — auf die rasierte, mit Sandpapier abgeriebene Haut den Kulturbrei ein. Die Erodierung mit Sandpapier darf nicht zu stark sein. Die Haut darf nicht bluten, sondern nur feucht glänzen. Wird zu stark mit Sandpapier gerieben, so bilden sich — zumal bei jungen Tieren mit dünner Haut — starke, in die Haut eingelassene Krusten, die lange bestehen bleiben, und, da sich dann evtl. die Subcutis an dem Prozeß beteiligt, die Beurteilung des Versuches sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen.

Die subcutane Impfung wurde anfangs mit gewöhnlicher Rekordspritze vorgenommen, dann erschien mir die Dosierung hierbei nicht genau genug, so daß ich bei weiteren Versuchen eine Zielerspritze mit ganz enger Kanüle benutzte.

Als Versuchstiere dienten Ratten, bei den einzelnen Versuchen möglichst gleich alte und schwere. Diese für Sporotrichose sehr empfänglichen Tiere haben aber — namentlich für die Beobachtung von Hautaffektionen — ihre Nachteile. Es ist bekannt, daß sie an sich sehr labile Tiere sind; sie erfordern sehr gute Pflege, brauchen gute Kost. Anfangs starben mir eine Anzahl Tiere, ohne nachweisbare Todesursache. Nach Änderung der Kost und Zugabe von Milch hörte dies bald auf. Sie gediehen besser in größeren Käfigen zusammen als in kleinen Käfigen allein.

Das Zusammenlassen einer Anzahl Tiere in großen Käfigen hat aber auch wieder seine Schattenseiten. Die Tiere beißen sich viel, kratzen einander, so daß ich nicht allzu selten nicht entscheiden konnte, ob die cutane Erkrankung oder Beißen und Kratzen die Krusten-, Schuppenbildung usw. bedingt hatte. Allerdings sind es bei einer Serie zumeist die gleichen Tiere, die sich beißen und kratzen. Durch genaue Beobachtung gewinnt man im Verlaufe eines Versuches, der sich zumeist über 2—3 Monate hinzieht, genügend Anhalt für die Beurteilung. Besonders gut weiß darin naturgemäß der Tierwärter Bescheid.

Während des Versuches müssen bei den cutanen Impfungen die Haare kurz gehalten werden. Es ist besser, namentlich vor Beginn und in der ersten Woche der Erkrankung, sie mit der Schere zu schneiden als zu rasieren (dadurch Reizung zum Kratzen).

Die Retrokulturen gelingen nach subcutaner und intraperitonealer Impfung sehr leicht; eventuelle Verschmutzung mit Kokken schadet nicht viel, da diese bei Zimmertemperatur schlecht gedeihen. Die Retrokulturen bei der cutanen Erkrankung sind naturgemäß viel schwieriger. Stark desinfizieren ist nicht angängig, und ohne dies verschmutzen die Kulturen sehr leicht, namentlich durch Schimmelpilze. Schwaches Abreiben mit Äther scheint, wenigstens bei großem Pilzgehalt, nicht zu schaden.

Untersuchung der Krusten und Schuppen im Nativpräparat hat mir nie eine sichere Beurteilung erlaubt.

Im Folgenden gilt als 1. Tag stets der der Impfung.

Diesen technischen Vorbemerkungen möchte ich noch eine Bemerkung anschließen, die sich auf den Abschnitt „Histologisches" bezieht. Bei der experimentellen Rattensporotrichose sind die Sporotrichonpilze im Schnitt bisher fast stets nur in ihren „Gewebsformen" gefunden worden. Da ich bei den subcutanen Impfungen sie auch in ihrer Mycelform feststellen konnte, habe ich in den histologischen Beschreibungen die Sporotrichonpilze der Kürze halber als „Erreger" bezeichnet und nur dort, wo beide Formen zu erwarten waren, die „Gewebsform" („formes longues, obcourtes, globuleuses") und die Pilzformen (Mycelien) unterschieden.

III. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Auf eine Wiedergabe von Protokollen muß ich unter den heutigen Umständen verzichten. Die Versuche wurden im Laufe von $1^1/_2$ Jahren an 120 Tieren angestellt.

Zunächst wurden unsere Sporotrichonstämme an Mäusen und Ratten auf ihre Pathogenität bei intraperitonealer Infektion geprüft. (Ergebnis s. oben.) Zu cutanen Impfungen eignen sich Mäuse nicht. Sie gingen (durch das Trauma des Infektionsmodus? an Toxinwirkung? eine an allgemeiner Sporotrichose) zugrunde. Die weiteren Versuche wurden daher an Ratten angestellt.

Bei diesen konnte festgestellt werden, daß Aufbinden von Kultur auf rasierte oder erodierte Haut nicht zur Erkrankung führt. Einreiben von Kulturbrei auf Hautpartien, an denen die Haare kurzgeschnitten wurden und auf nur rasierter Haut bewirkte bei der Hälfte der inokulierten Tiere ein Angehen der Erkrankung. Aus dem positiven Ausfall der Impfung bei gekürztem Haar durfte man schließen, daß die Erreger an den Haarfollikeln eindringen. Einen absolut sicheren Impfeffekt erreicht man, wenn man die Haut rasiert und dann mit Sandpapier erodiert. (Kein Versager.)

Der Verlauf der cutanen Erkrankung ist folgender: Nach Abfallen der traumatischen Kruste (etwa nach 4—6 Tagen) wird die Haut makroskopisch wieder völlig normal und glatt. Am 10. oder 11. Tage (die Zeit des Beginns ist meist die gleiche, differiert aber zuweilen um einen Tag bei einigen Tieren einer Serie) zeigen sich kleine schuppende, flach erhabene Knötchen, die in den nächsten Tagen etwas höher und härter werden. Etwa am 17. bis 20. Tage (nach der Impfung) haben sie sich mit kleinen zentralen Krüstchen bedeckt. (cf. Abb. 1 [schwach angegangene Erkrankung vom 18. Tage bei R. 5, die vor der Impfung nur rasiert war] und Abb. 2 [stark angegangene Erkrankung bei R. 18 vom 18. Tage, die rasiert und erodiert war].)

Die Krüstchen sitzen zunächst sehr fest, dann lockerer, werden in einigen Tagen abgestoßen und hinterlassen flache Vertiefungen. Im

Krustenstadium konfluieren die einzelnen Knötchen bisweilen mehr oder weniger, so daß trichophytoide Bilder entstehen. Nach der Abstoßung der Krüstchen geht der Prozeß allmählich zurück. Die Knötchen werden flacher, schuppen, und zwischen dem 40. und 50. Tage ist die Erkrankung abgeheilt. Die Stellen, an denen die Krüstchen gesessen haben, bleiben z. T. noch eine ganze Zeit als kleine, flache Vertiefungen bestehen. Die Retrokulturen aus abgekratztem Schuppen- und Krustenmaterial sind während der ganzen Erkrankung, auch nach Abstoßung der Krusten (einmal am 39. Tage) positiv, verschmutzen aber leicht. Nativpräparate ergaben nie eindeutige Resultate. Die regionären Drüsen waren nur bei wenigen Tieren vergrößert. *Allgemeine Sporotrichose rief cutane Impfung nie hervor.* Kulturen aus Herz- oder Schwanzvenenblut waren stets negativ; desgleichen die Sporoagglutination.

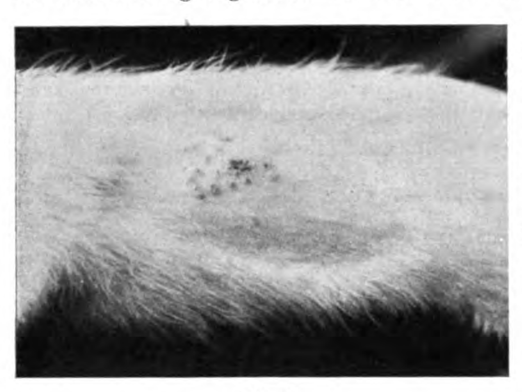


Abb. 1.

Nach subcutaner Injektion von Kulturbrei bilden sich in den ersten Tagen unscharf, dann immer schärfer abgesetzte Knoten. Die Größe der Knoten variiert bei einem Tier kaum, doch sind die Knoten bei verschiedenen Tieren häufig verschieden groß, wenn auch in geringem Grade. Die Knoten verwachsen allmählich mit der Haut und brechen durch. Eine Gesetzmäßigkeit in dieser Entwicklung (bezüglich der Zeit des Verwachsens und Durchbrechens) konnte nicht konstatiert werden. Eine Kruste bedeckt das entstandene Ulcus längere Zeit; endlich vernarben die Stellen. Die Retrokulturen aus den erweichten Knoten und aus dem Eiter unter den Krusten sind stets positiv. *Auch diese Art der Impfung rief*, selbst nach großen Dosen, *nie allgemeine Sporotrichose hervor.*

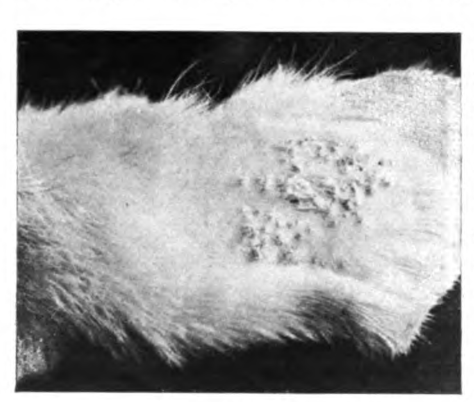


Abb. 2.

Bei gleichzeitiger subcutaner und cutaner Inokulierung (rechts und

links) konnte eine Änderung im Verlaufe beider Arten der Erkrankung nicht konstatiert werden.

Es wurde nunmehr versucht, die cutane Erkrankung schärfer zu lokalisieren. Zunächst wurden kleine, gekreuzte Scarificationsstellen angelegt und Kulturbrei eingerieben. Hierbei ging die Impfung sehr gut an, das plötzliche Auftreten der Erkrankung war sehr deutlich, die Knötchen konfluierten aber an den Scarificationsstellen, so daß der Verlauf nicht gut beobachtet werden konnte. In einem weiteren Versuche wurden eine Anzahl Stellen mit dem Pirquetbohrer erodiert. Da nicht alle Pirquetstellen angingen, eignet sich diese Methode zum Studium der Inkubationszeit, wozu sie gewählt war, nicht gut. Immerhin ergaben Serienschnitte der Pirquetstellen während dieser Zeit brauchbare Resultate (cf. „Histologisches").

In den nächsten Versuchen sollte festgestellt werden, *wann bei cutaner Impfung Immunität gegen cutane Reinfektion eintritt*. Hierbei wurde so verfahren, daß bei einer Anzahl Tiere am gleichen Tage die rechte Seite inokuliert, und dann die linke in Abständen von einigen Tagen reinokuliert wurde. *Es stellte sich heraus, daß bereits vor Angehen der Erstinfektion eine Immunität gegen Reinfektion besteht.* Dieses Resultat war in allen 5 Versuchen, die in verschiedener Weise (1 oder 2 Tiere am gleichen Tage reinokuliert, 1 von 2 reinokulierten zugleich noch scarifiziert, um ein evtl. Angehen der Wiederimpfung zu erleichtern usw.) angestellt wurden, absolut eindeutig. Die Reinfektion am 3. Tage nach der Erstimpfung ging stets an und verlief — auch bezüglich ihrer Inkubationszeit — normal. In den folgenden Tagen (alle Versuche zusammengenommen): am 5. Tage von 4 Tieren bei 1 Angehen (schlechter Versuch 12, alles sehr junge Tiere mit sehr dünner Haut, traumatische Krusten sowohl nach den ersten Impfungen wie nach den Reinokulationen zu stark, z. T. noch am 11. Tage post infectionem vorhanden und mit der Unterlage fest verlötet), bei 1 schwaches Angehen, bei 2 Immunität; am 6. Tage bei dem einzigen an diesem Tage reinokulierten Tier Immunität; am 7. Tage bei 1 von 6 reinokulierten Tieren sehr schwaches Angehen (nur 1 Knötchen) und abortiver Verlauf, bei 5 Immunität; am 8. Tage bei 1 Tier abortiver Verlauf (schlechter Versuch 12, cf. oben); am 9. Tage bei allen 6 Tieren Immunität. Man muß demnach mit individuellen Schwankungen bezüglich des Zeitpunktes des Eintretens der Immunität rechnen.

In gleicher Weise wurde sodann *der Zeitpunkt des Eintretens der Immunität gegen cutane Reinfektion bei subcutaner Erstinfektion* in 2 Versuchen festgestellt. Sie ergaben, *daß bei dieser Art der Erstimpfung die Immunität später eintritt als bei cutaner.* In beiden Versuchen gingen die Reinfektionen vom 9. Tage (in einem schwach) noch an. Am 11. und den folgenden Tagen waren die Tiere gegen cutane Re-

infektion immun. Die Inkubationszeit und der Verlauf der bis zum 9. Tage angegangenen cutanen Reinfektionen waren normal. Eine Einwirkung der angegangenen cutanen Wiederimpfungen auf die Entwicklung usw. der subcutanen Erstimpfung konnte nicht festgestellt werden.

Klinisch traten Frühreaktionen nach cutanen Reinfektionen cutan immuner Tiere nie auf.

Weitere Versuche sollten feststellen, *ob die subcutane Reinfektion nach überstandener cutaner bzw. subcutaner Erkrankung angeht*, und wie sie verläuft. Sie ergaben zunächst, daß 3 bzw. 6 Monate nach der cutanen Infektion und 3 Monate nach starker subcutaner Infektion die subcutane Reinfektion angeht. Ob sie in ihrem Verlaufe durch die Erstinfektion hemmend beeinflußt wird, konnte nicht beurteilt werden, da zur genaueren Dosierung kleinere Mengen Kulturbrei (mit Zielerspritze) injiziert wurden als in den früheren Versuchen, doch hatte es in einem Versuch den Anschein, als ob dies der Fall ist. *Ein weiteres Ergebnis dieser Versuche war, daß die Knoten sich auf der Seite der überstandenen cutanen und subcutanen Erkrankung* (es wurde in dieser Versuchsreihe stets an beiden Seiten genau die gleiche Menge Kulturbrei mit Zielerspritze injiziert) *schneller abgrenzten und dann in ihrer Größe mehr oder weniger auffallend* (1 : 2 — 1 : 8) *zurückblieben,* während sie sich bei den Kontrolltieren, die beiderseits cutan geimpft gewesen waren, gleichmäßig entwickelten. *Diese Tatsache kann nur durch eine Änderung der Allergie der erkrankt gewesenen Seite gegen die subcutane Wiederimpfung erklärt werden.*

Die histologische Untersuchung beider Knoten eines interkurrent gestorbenen Tieres (R. 54) sprach in gleichem Sinne:

Sektion am 14. VI. 1921. Keine allgemeine Sporotrichose. Kulturen aus Herzblut negativ. Größe — wie palpiert — rechts (Seite der überstandenen cutanen Erkrankung) halb so groß wie links. Histologisch: 1. Rechtes Knötchen: Mitte völlig nekrotisch; in bindegewebiger Umgebung der Nekrose tuberkuloides Gewebe mit Riesenzellen; *Erreger spärlich*, vielfach in Riesenzellen. 2. Linkes Knötchen: In der Mitte nur stellenweise Nekrose, nicht scharf abgesetzt wie rechts, mit Bindegewebe durchsetzt; *außerordentlich reichlich Erreger*; in bindegewebigem Rand tuberkuloides Gewebe mit Riesenzellen.

Gegen cutane Reinfektion war noch 7 Monate nach cutaner Impfung Immunität vorhanden.

IV. Histologisches.

Auch auf eine protokollarische Darstellung der an den 102 Excisionen erhobenen histologischen Befunde muß ich verzichten. Eine zusammenfassende Darstellung möge genügen.

a. Der Ablauf der cutanen Erkrankung.

Aus der Inkubationszeit standen mir nur wenige Excisionen zur Verfügung: die mit Pirquetbohrer erodierten und infizierten Stellen

vom 3., 5., 8. und 10. Tage bei Ratte 74 sowie eine Excision von R. 105, die am 4. Tage nach gewöhnlicher Infektion interkurrent starb.

Ich glaube, daß es überhaupt schwer sein wird, über die Entwicklung der Erkrankung in dieser Zeit genauen Aufschluß zu erhalten, es sei denn, daß man eine sehr große Anzahl circumscripter Inokulationen (mit Pirquetbohrer oder auf sehr kleinen Scarificationsstrichen) an vielen Tieren vornimmt und dann Serienschnitte dieser Stellen (an verschiedenen Tagen excidiert) auf das genaueste durchmustert. Es erscheint aber fraglich, ob der Erfolg diese sehr große Mühe lohnen würde. Wie wir bei der Besprechung der subcutanen Erkrankung sehen werden, dauert es eine gewisse Zeit, bis die „Gewebsformen" in größerer Zahl aus den im Gewebe nicht färbbaren Pilzen entstehen, so daß die Aussichten, über das Verhalten der Pilze in den ersten Tagen nach der Inokulation Aufschluß zu erhalten, an sich recht gering sind. Und doch wäre das im Hinblick auf die so zeitig auftretende Immunität sicherlich von großer Wichtigkeit.

Eine genaue Beschreibung der *traumatischen Reaktion* brauche ich wohl nicht zu geben. Sie ist naturgemäß bei den verschiedenen Tieren, da ja auch die Dicke der Haut und der Grad des Bohrens nicht stets dieselben waren, nicht genau die gleiche. Die in den ersten Tagen aufliegende Kruste, unter der sich das Epithel sehr rasch erneuert, besteht aus Serum, Kerntrümmern, leidlich erhaltenen kollagenen Fasern, Haaren, Kokken. Offenbar werden nur durch das Trauma auch die obersten Cutisschichten reaktiv abgestoßen (cf. später bei Reinokulationen!). Erreger sind in der Kruste nicht erkennbar, dagegen fand ich sie bei Durchmusterung der Serienschnitte ganz vereinzelt schon am 3. Tage an 2 Haarfollikeln, ohne daß eine Reaktion um sie festzustellen war. In den Excisionen vom 4. und 5. Tage waren keine auffindbar. Am 8. Tage konnte ich sie auf 2 Objektträgern der Serie schon etwas reichlicher an Haarfollikeln konstatieren. Auch hier war eine, allerdings sehr schwache Reaktion der Umgebung nur an dem einen Follikel vorhanden.

Den deutlichen histologischen Beginn der Erkrankung zeigte erst das Präparat vom 10. Tage, also dem Zeitpunkt, an dem sie sich oft auch schon klinisch manifestiert: eine von einem entzündlichen Infiltrat umgebene Ausbuchtung des Follikels mit reichlichen Erregern in „Gewebsform" darin und darum. Das Epithel an der Mündung des betr. Follikels ist aufgelockert und mit einer Schuppe bedeckt (cf. Abb. 3).

Nach dem klinischen Beginn der Erkrankung nimmt diese auch histologisch — wie die sehr zahlreichen Excisionen ergeben — einen sehr typischen Verlauf. Der Herd im Follikel wird größer, beherbergt massenhaft Erreger und Leukocyten, das Epithel der sich vorwölben-

den Follikelmündung ist aufgelockert und mit einer aus parakeratotischen Hornlamellen bestehenden Schuppe bedeckt (cf. Abb. 4).

Die Reaktion um den Herd verstärkt sich, ist aber uncharakteristisch. Bald treten in den meisten Präparaten Spalten auf, die den jetzt in seiner ganzen Länge erkrankten Follikel von seiner Umgebung trennen und z. T. Fibrin enthalten (cf. Abb. 5).



Abb. 3.

Die Erreger und die Leukocyten finden sich, z. T. sehr reichlich, auch in der Follikelwandung und in deren Umgebung, weniger zahlreich in den tieferen Schichten der angrenzenden Cutis.

Etwa am 20. Tage ist der Herd an der Oberfläche gelegen und zeigt das Aussehen, wie es die Abb. 6 darstellt.

Die Follikelmündung ist stark verbreitert und beherbergt eine aus Leukocyten, Kerntrümmern, Haarresten usw. bestehende Kruste, die mehr oder weniger mit dem Follikelepithel zusammenhängt. Dieses ist überall aufgelockert, mit Leukocyten durchsetzt, mitunter auch von Leukocyten z. T. ersetzt und in fast allen Präparaten von der Cutis durch eine Spalte getrennt. Die Reaktion im Corium ist stärker und diffuser geworden, zeigt Infiltrationen mit Rundzellen, wenig Plasmazellen, fibroblastischen Elementen, weist aber auch schon einzelne kleine Herde von epithelioiden mit ganz vereinzelten Riesenzellen auf. Die Hauptmasse der Erreger befindet sich in der Kruste und, weniger reichlich, in dem Follikelepithel. Im Corium liegen sie zumeist in den obersten Lagen der Cutis, nur vereinzelt in den tieferen Partien. In den folgenden Tagen wird die den Krankheitsherd ausfüllende Kruste allmählich abgestoßen (cf. Abb. 7).

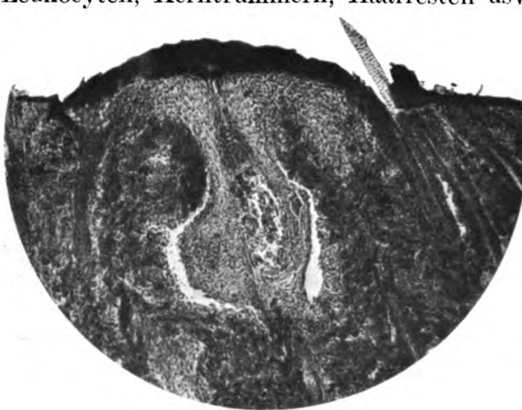


Abb. 4.

Der größte Teil der in der Cutis befindlichen Erreger sammelt sich längs der das vielfach zerstörte Follikelepithel zumeist umgebenden, oft z. T. fibrinerfüllten Spalte in einer sehr charakteristischen Art. Man kann fast sagen, daß die Erreger an dem nach dem Corium zu gelegenen Rand der Spalte „aufmarschieren“. Sie bilden hier gewöhnlich eine dünne Schicht, sind aber stellenweise auch zu dickeren Klumpen geballt (cf. Abb. 8).

Abb. 5.

In der Cutis nimmt das Granulationsgewebe immer mehr tuberkuloide Struktur an. Etwa am 30. Tage sind die Krusten zumeist ganz oder fast ganz abgestoßen. An ihrer Stelle ist das Epithel mehr oder weniger gedellt, verbreitert, leukocytendurchsetzt. In der Cutis wird die ganze, etwa halbkreisförmig veränderte, infiltratdurchsetzte Partie in vielen Präparaten außen sehr deutlich durch Rund- und namentlich Plasmazellen begrenzt. Innerhalb dieses Gebietes ist die Zahl der tuberkuloiden Knötchen, die zum Teil scharf abgesetzt sind und mehrere Riesenzellen enthalten, bei den einzelnen Tieren verschieden groß. Die Erreger sind zum allergrößten Teil eliminiert und finden sich nur noch vereinzelt im Epithel und in der Cutis. Von diesem Zeitpunkt an gehen die entzündlichen Erscheinungen in der Cutis ziemlich rasch zurück. Das mehr oder weniger gedellte Epithel bleibt noch eine ganze Zeit verbreitert, durchwandert und wird erst spät wieder normal. In der Cutis verschwindet die Infiltration, in den oberen Lagen zeigen sich in einigen Präparaten Anfänge von Narbenbildung, einzelne scharf abgesetzte tuberkuloide



Abb. 6.

Knötchen mit Riesenzellen bleiben lange bestehen. Auch ganz vereinzelte Erreger finden sich in der Cutis noch lange Zeit.

b. Der Ablauf der subcutanen Erkrankung.

Um das in die Subcutis eingebrachte Pilzmaterial hat sich am 3. Tage eine große Menge polynucleärer Leukocyten angesammelt. Um diesen Herd herum ist das Bindegewebe sehr zellreich, aufgelockert und von reichlichem Infiltrat durchsetzt.

Bei *Gram-Weigert*färbung sieht man, besonders gut nach Benutzung von Krystallviolett, in dem Herd eine allerdings kleine Anzahl Erreger in den zumeist rundlichen „Gewebsformen“ diffus verteilt; außerdem aber, bei genügender Abblendung, in den mittleren leukocytenfreien Partien die eingebrachten Pilze in ihren ursprünglichen verzweigten Formen, zum allergrößten Teil ungefärbt. Eine kleine Anzahl dieser Pilzfäden hat teilweise die violette Farbe schwach angenommen, sieht wie gesprenkelt aus, andere wieder sind deutlich dicker und, mit ungefärbten Unterbrechungen, stärker tingiert. Man hat den Eindruck, daß diese letzteren in die sonst in den Geweben gefundenen „Gewebsformen“ (formes longues obcourtes, globuleuses) der Erreger zerfallen könnten.

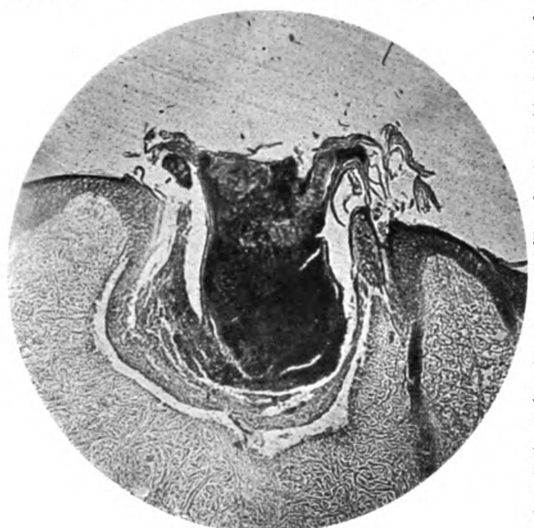


Abb. 7.

In den nächsten Tagen ändert sich die Reaktion nur insofern, als die äußere Abgrenzung des Abscesses deutlicher wird. Am 9. Tage ist sie schon sehr scharf. Die Randpartien sind stark von Granulationsgewebe mit einzelnen Riesenzellen durchsetzt. Neben dem Hauptknoten liegt — wohl im Stichkanal — ein Herd von Granulationsgewebe, ebenfalls mit Riesenzellen. Erreger in Fädenform sind nur in einer der beiden Excisionen sichtbar, dagegen „Gewebsformen“ in beiden, wenn auch noch nicht zahlreich. Im Zentrum des Knotens beginnt in den nächsten Tagen eine teilweise Nekrose. Neben dem großen Knoten liegende kleinere Knötchen weisen schon am 11. Tage ausgesprochen tuberkuloide Struktur auf. Erreger in Gewebsform

sind an diesem Tage erheblich zahlreicher als am 9. Im Zentrum ist ihre Form z. T. nicht gut erhalten, in den Randpartien haben sie ihre gewöhnliche Größe, sind zumeist rundlich und länglich und liegen vielfach in Häufchen zusammen. Außerdem sieht man im Zentrum an kernfreien Stellen auch noch die Mycelformen, die vereinzelt in ovalländliche, genau wie die „Gewebsformen" gefärbte Gebilde zu zerfallen scheinen. Runde, gut gefärbte, kleine, globulöse Formen sitzen den ungefärbten Fäden an einzelnen Stellen scheinbar auf. Allmählich werden auch die Randpartien der Hauptknoten immer typischer



Abb. 8.

tuberkuloid. Zunächst in den neben diesen liegenden Nebenherden, dann auch in der Kapsel des Haupther des, treten Stellen auf, die zentrale, leukocytenhaltige Abscesse zeigen und ganz das Aussehen sporotrichotischer Gummata (3 Schichten: äußerste aus Plasma- und Rundzellen, mittlere aus epithelioiden und Riesenzellen bestehend, in der Mitte Absceß aus Leukocyten) haben. Diese Abscesse werden größer und konfluieren mit den nekrotischen bzw. eitrigen zentralen Partien. Die äußere Zirkumferenz des ganzen Knotens wird inzwischen stark durchsetzt von Plasmazellen. Der obere Rand wird dann zuerst leukocytendurchsetzt, rückt in die Cutis und liegt in dem letzten Präparat unmittelbar unter dem Epithel. Der Knoten ist hier gerade vor dem Durchbruch.

Die Erreger in Gewebsform haben sich etwa vom 11. Tage an ganz außerordentlich vermehrt, zeigen die mannigfachsten Formen (lang und schmal, oval, rund) und haben zumeist eine ungefärbte Hülle. Sie liegen in Massen in dem die Hauptnekrose umgebenden Granulationsgewebe, weniger massenhaft, aber auch sehr zahlreich in den kleineren Herden daneben, vielfach in Klumpen in Riesenzellen. Die Pilzform der Erreger erhält sich sehr lange (in einem Präparat noch am 51. Tage) und zeigt immer die gleichen Erscheinungen der streckenweisen, punktweisen Färbung (sehr ähnlich den von *Arndt* beschriebenen, von *Fielitz* abgebildeten Formen), Aufblähung, in einzelnen Präparaten sogar deutlich gestielter Sporenbildung usw., wie ich sie oben geschildert habe.

c. *Angegangene Reinokulationen.*

Ebenso wie klinisch ist auch histologisch der Verlauf der Reinfektion, soweit dies nach den verhältnismäßig wenigen Excisionen (6) beurteilt werden kann, ganz der gleiche wie der der Erstinfektion.

d. *Verlauf der cutanen Reinfektion bei Immun- und Kontrolltieren in den ersten Tagen nach der Impfung.*

Die Excisionen der Reinfektionen bei Immuntieren stammen von den Ratten 82 und 90 sowie 95 und 96. Bei Ratte 90 wurde am 1., 2., 3. und 4., bei Ratte 82 am 1. und 2., bei Ratte 96 am 1., bei Ratte 95 am 2. Tage nach der Reinfektion excidiert. Als Kontrolle wurde Ratte 119 in gewöhnlicher Weise — rasiert, mit Sandpapier erodiert, Kulturbrei eingerieben — infiziert und bei ihr am 1. bis 4. Tage excidiert, außerdem am gleichen Tage Ratte 120 ebenfalls rasiert, mit Sandpapier erodiert, aber nur mit physiol. NaCl-Lösung eingerieben.

Nach der Reinokulation bildet sich eine auch die obersten Schichten der Cutis enthaltende Kruste, die anfangs durch Blut und mehr oder weniger reichlich Leukocyten von der übrigen Cutis getrennt ist (Kunstprodukt beim Excidieren?). Am 2. Tage wird sie bereits fast überall von dünnem, neugebildetem Epithel überzogen. In der Cutis tritt eine mehr oder weniger starke, mehr oder weniger tief reichende, uncharakteristische entzündliche Reaktion auf. Erreger (?) fanden sich bei 2 Tieren ganz vereinzelt in Gewebsform am 1. und 2. Tage. Die inokulierten Mycelien waren nicht erkennbar.

Bei dem einen Kontrolltier (1. Inokulation) durchzog 24 Stunden nach der Impfung parallel der Oberfläche, nur am Übergang zur normalen Haut an das dort aufgelockerte, verbreiterte Epithel reichend, ein schmaler „*chromatotektischer*", aus schlecht erhaltenen Leukocytenkernen und reichlich Kerndetritus bestehender, etwa das oberste Sechstel der Cutis abtrennender Demarkationswall das Präparat, der dann

mitsamt der obersten Cutisschicht in der Kruste aufging. Die Epithelisierung ging sehr rasch vor sich. Die entzündliche Reaktion in der Cutis war erheblich schwächer als bei den Reinokulationstieren. Am 4. Tage wurden an einem Follikel eine Anzahl Erreger in Gewebsform ohne umgebende entzündliche Reaktion gefunden. *Bei dem nur mit Kochsalzlösung eingeriebenen Kontrolltier* zeigte sich ebenfalls nach 24 Stunden der „chromatotektische" Wall, der demnach wohl als reine Traumawirkung aufzufassen ist. Die entzündliche Reaktion war hier stärker als bei dem erstinfizierten Tier. *Die Stärke der Infiltration war sogar erheblicher als bei einem der reinfizierten Tiere.*

Diese histologischen Befunde geben demnach keine sicheren Schlüsse bezüglich einer evtl. nur histologisch nachweisbaren Frühreaktion bei Reinfektion von Immuntieren. Bei einem derselben war die entzündliche Reaktion erheblich stärker als bei den Kontrolltieren, bei einem anderen jedoch schwächer als bei dem nur mit Kochsalzlösung eingeriebenen Tiere. Die Anzahl der Excisionen ist zudem zu einer Beurteilung zu gering (s. Besprechung der Ergebnisse, Vd).

V. Besprechung der Ergebnisse.

a. *Das Eintreten der Immunität*[1]) *gegen cutane Reinfektion während der Inkubationszeit.*

Unter Inkubationszeit versteht man bekanntlich die Zeit von der Infektion bis zum klinischen Manifestwerden der Erkrankung.

Man erklärte sie früher vielfach mit der Annahme, daß die Erreger eine gewisse Zeit brauchten, bis sie sich soweit vermehrt haben, daß „entweder sie selbst oder ihre giftigen Produkte eine durch klinische Symptome sinnfällige schädigende Wirkung ausüben" (wobei — nach der Anschauung *Ehrlichs* — zunächst die normalerweise vorhandenen Antikörper in Aktion getreten sein können, nach deren Verbrauch die Erreger sich zu vermehren anfangen). Die verschiedene Dauer der Inkubationszeit bei den einzelnen Infektionskrankheiten wurde den biologischen Eigentümlichkeiten der Erreger, ihre verschiedene Dauer bei ein- und derselben Krankheit der schwankenden Virulenz, der ungleich großen Menge des Infektionsstoffes oder auch der variablen Empfänglichkeit des Individuums zugeschrieben. *v. Pirquet* und *Schick* kamen dann 1903 auf Grund ihrer Beobachtungen bei der Serumkrank-

---

[1]) Ich gebrauche hier und in den folgenden Ausführungen das Wort Immunität stets im Sinne eines Refraktärseins gegen gleichartige Wiederimpfung, trotzdem ich mir wohl bewußt bin, daß es sich um eine Immunität im strengsten Sinne des Wortes, d. h. vollständige Reaktionsunfähigkeit des ganzen Organismus, nicht handelt (cf. z. B. analoge Erwägungen von *Neufeld* [Zeitschr. f. Tuberkul. 34, Heft 3/4] bei Tuberkulose und die herkömmliche Bezeichnung „Immunität gegen den Primäraffekt" bei der Lues).

heit zu der Auffassung, daß der Beginn der Krankheit mit dem Auftreten einer größeren Zahl spezifischer Antikörper zusammenfalle, daß das Krankheitsprodukt durch die Wechselwirkung dieser Antikörper mit dem Antigen bedingt sei.

Diese Theorie wandten *v. Pirquet* und *Schick* in der Folge auf eine ganze Anzahl von Infektionskrankheiten an.

Ihre Anschauung, über die ich eine eingehende Erörterung außer in den unten von mir angeführten Arbeiten nicht gefunden habe, wurde denn auch vielfach anerkannt. Auf die ganze Literatur über diese Frage einzugehen, insbesondere soweit sie die Serumkrankheit und Anaphylaxie betrifft, liegt hier kein Anlaß vor. Ich möchte nur einige Punkte erwähnen, welche die uns vor allem interessierenden, an der Haut studierbaren Infektionskrankheiten betreffen.

Dazu äußern sich insbesondere *Hamburger* und *Grüner* sowie *Lewandowsky* bei ihren experimentellen Untersuchungen über Hauttuberkulose, *Inga Saeves* bei der Trichophytie. *Hamburger* und *Grüner* stellen sich völlig auf *v. Pirquets* Standpunkt. „Die Inkubationszeit ist eben nicht nur eine Funktion des infizierenden Mikroorganismus, sondern auch eine Funktion des infizierten Makroorganismus.“ So können sie auch die anscheinend mit der *v. Pirquet*schen Anschauung in Widerspruch stehende Abhängigkeit der Länge der Inkubationszeit von der Größe der Infektionsdosis dadurch erklären, daß, da bei großer Infektionsdosis schneller und massiger spezifische Antikörper gebildet werden, das Reaktionsprodukt dieser beiden schneller die „krankmachende Menge“ erreicht, als wenn die Menge des infizierenden Materials eine kleine ist. Hierbei muß m. E. allerdings vorausgesetzt werden, daß in ersterem Falle die „normalen“ Antikörper zur Vernichtung der größeren Anzahl von Infektionserregern in geringerem Maße imstande sind. Wir müssen uns doch wohl vorstellen, daß bei dem anfänglichen Zugrundegehen der Infektionserreger einzelne Individuen (wegen größerer Widerstandsfähigkeit oder besonders geschützter Lagerung?) erhalten bleiben. Bei größerer Infektionsdosis ist es wahrscheinlich, daß diese dem Untergang entgehenden Infektionserreger zahlreicher sind.

Auch *Lewandowsky* bestätigt, namentlich auf Grund seiner histologischen Präparate von Excisionen während der Inkubationszeit, die *v. Pirquet-Schick*sche Theorie. Er konnte feststellen, daß in den ersten Tagen nach der Infektion nur ein uncharakteristischer Entzündungsprozeß auftritt, wie er in gleicher Weise auch auf Einbringung chinesischer Tusche statthat. Erst später, wenn die Zahl der Bacillen stark abnimmt, sich also Gegenwirkungen des Organismus bemerkbar machen, tritt das typisch tuberkulöse Gewebe auf.

Ausführlich nimmt dann noch *Inga Saeves* zu dieser Frage Stellung. In gleicher Weise wie *Hanawa* excidierte sie bei Trichophytie-Impfungen

während der Inkubationszeit. In Bestätigung seiner Versuche fand sie histologisch starke Gewebsreaktionen erst auf der Höhe der Erkrankung, kurz vor der Eliminierung der Pilze, vorher nur unbedeutende Reaktion der Haut und Vermehrung der Erreger. Aus diesem Grunde ist sie geneigt, die dem intensiven Entzündungsprozeß vorangehende Zeit der Krankheit, die sich klinisch in Infiltration und Schuppung manifestiert, in die Inkubationszeit einzubeziehen und als Beginn der Krankheit erst diese starke, ziemlich plötzliche Gewebsreaktion anzusehen. Sie erweitert daher noch die *v. Pirquet*sche Definition und versteht unter Inkubationszeit nicht nur die Zeit, die bis zu dem Zeitpunkt vergeht, in dem durch Ausbildung von Antikörpern die Reaktion des Organismus sich klinisch manifestiert, sondern fügt dem „klinisch" ein „oder histologisch" an. Als Erklärung hierfür führt *Inga Saeves* das durch *Bruno Bloch* festgestellte Auftreten der Trichophytin-Allergie auf der Höhe des Krankheitsprozesses, als Analogie unter anderem auch das mitunter plötzliche Auftreten syphilitischer Primäraffekte an.

Bevor ich nun zu der *v. Pirquet*schen Theorie auf Grund meiner Versuche Stellung nehme, möchte ich noch das anführen, was bisher über Reinfektionen während der Inkubationszeit bei den hauptsächlich in Betracht kommenden Infektionskrankheiten der Haut bekannt ist.

Bei der Lues ist diese Frage durch die Affenversuche von *Finger* und *Landsteiner*, *Kraus* und *Volk*, *Neisser* u. a. geklärt. In allen während der ersten Inkubationszeit, also vor Auftreten des Primäraffektes, ausgeführten Wiederimpfungen entwickelten sich an den Reinfektionsstellen typische Primäraffekte, häufig auch noch während der ersten Zeit des sog. zweiten Inkubationsstadiums (das letztere ist auch aus älteren Experimenten am Menschen bekannt). Die Befunde *Fingers* und *Landsteiners*, daß die Inkubationszeit der zweiten Primäraffekte verkürzt sei, konnten *Kraus* und *Volk* nur bei einigen Tieren bestätigen, *Neisser* überhaupt nicht.

Auch *bei der Trichophytie* sind wir durch die Versuche von *Bloch* und *Massini* über den Verlauf von Reinokulationen mit Achorion Quinckeanum vor Angehen der Erstinfektion unterrichtet. *Bloch* und *Massini* impften fast jeden Tag während dieser Zeit in genau gleichen Abständen vom Primärherd und fanden, daß die Immunität gegen Reinfektion zeitlich etwa mit der Abstoßung der Scutulamassen und Rückbildung der Infiltration, also mit dem Beginn der Heilung zusammenfällt. In der Zeit bis zum Auftreten der ersten Erscheinungen erhielten sie ganz normale, von dann ab bis zum Rückgang der Erkrankung abortiv verlaufende Infektionen.

Bei der Hauttuberkulose berichten *Lewandowsky* sowie *Hamburger* und *Grüner* über Reinfektionen in der Inkubationszeit. *Lewandowsky*, der bei seiner Impfmethode das typische Impfgeschwür in der 2. bis

3. Woche erhielt, fand in den ersten 4 Wochen nach der Impfung stets normalen Verlauf der Wiederimpfungen. Während der Inkubationszeit und eine verschieden lange Zeit nach Erscheinen des primären Impfaffektes konnte er von Immunität also nichts konstatieren. *Hamburger* und *Grüner* dagegen, die die Tuberkelbacillen subcutan injizierten, erhielten an der Stelle der zweiten Inokulation bereits vor Auftreten des „Primäraffektes" allergische Reaktionen. Da sie aber bei der Reinfektion 100—1000 mal soviel Bacillen als bei der Erstimpfung injizierten, ist ihr Befund für unsere Zwecke nicht zu verwerten. Ich komme später noch einmal auf diese Versuche zurück.

Endlich möchte ich noch *die Haut-Leishmaniose* zum Vergleich heranziehen, die bezüglich ihrer Immunitätsverhältnisse in den letzten Jahren mehrfach bearbeitet worden ist. Inokulationen während der Inkubationszeit scheinen allerdings nicht vorgenommen worden zu sein, doch lassen klinische Beobachtungen hier vielleicht einen Analogieschluß zu. Man sieht nämlich bei der Aleppobeule bisweilen außer der oder den Hauptbeulen noch andere, kleinere, rudimentär entwickelte. *Kyrle* und *Reenstierna*, *H. v. Schrötter* glauben, daß diese neue, während der Inkubationszeit entstandene Infektionen darstellen. Da die Bewohner der Gegenden, in denen die Hautleishmaniose endemisch ist, auch während der Inkubationszeit der ersten Beule sicherlich vielfach Gelegenheit haben, sich zu infizieren, so ist die Vorstellung, daß die sich nur rudimentär entwickelnden Beulen Reinfektionen auf schon in gewissem Grade allergischer Haut sind, möglich, wenn auch bisher nicht bewiesen. Hierzu wäre eine genaue. Beobachtung der Kranken vor und nach Auftreten der ersten Beulen notwendig. Folgt man der Anschauung der oben erwähnten Autoren, so könnte bei der Hautleishmaniose schon während der Inkubationszeit eine Umstimmung der übrigen Haut, wenn auch keine Immunität, vorhanden sein.

Ich komme nun zu meinen Befunden bei der Sporotrichose, möchte aber der Besprechung derselben noch einige Bemerkungen voranschicken. Wir haben in der cutanen Rattensporotrichose, wie sie der von mir gewählte Infektionsmodus hervorbringt, sicherlich eine Erkrankung gefunden, die für das Studium der Allergieprobleme ganz außerordentlich geeignet ist. Einerseits ermöglicht die sehr regelmäßige Inkubationszeit (im Gegensatz zu der der Tuberkulose und Lues) Serienuntersuchungen, andererseits erleichtert die relativ lange Zeitspanne zwischen Abfallen der traumatischen Kruste und Beginn der Erkrankung (im Gegensatz zur Trichophytie) die Beobachtung und Beurteilung. Doch fehlt es auch hier nicht an Schattenseiten. Einige habe ich schon in den „technischen Vorbemerkungen" erwähnt. Eine weitere ist vor allem der Umstand, daß es uns vorläufig unmöglich ist, das Schicksal der eingeimpften Pilze während der Inkubationszeit

zu verfolgen, da die Mycelformen selbst im Gewebe nicht färbbar sind, und die „Gewebsformen", wie ich aus den subcutanen Impfungen schloß, erst allmählich in größerer Zahl gebildet werden. Zudem versagten Agglutinationsversuche und Sporotrichinreaktion stets. So bleibt uns zur genauen Fixierung des Eintritts der Immunität nur die Reinokulation, mit der wir uns begnügen müssen, wiewohl gerade bei dieser Erkrankung, bei der die Umstimmung der Haut anscheinend ziemlich plötzlich in Erscheinung tritt, feinere und wiederholt anwendbare Immunitätsreaktionen vielleicht weitere Aufschlüsse geben könnten. In gewissem Grade könnte man natürlich hier durch sehr große Versuchsreihen und viele Kontrollversuche einen Ausgleich zu schaffen versuchen. Aber eine solche Absicht läßt sich in der heutigen Zeit leider nicht verwirklichen.

Bezüglich des Zeitpunktes des Eintritts der Immunität ergeben meine Versuche eindeutig, daß sie sich schon vor dem Beginn der Ersterkrankung, also während der Inkubationszeit ausbildet. Es ist dies, wenn ich die Krankheiten, bei denen eine solche Feststellung überhaupt möglich ist, in Betracht ziehe, *ein vollkommenes Novum.* Daß der Zeitpunkt, in dem die Immunität auftritt, nicht bei allen Tieren der gleiche ist, daß es außer der völligen Immunität schwaches und abortives Angehen gibt, daß man also mit individuellen Schwankungen in der Schnelligkeit des Eintritts der Immunität rechnen muß, habe ich bereits früher (s. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse) angeführt.

Wir werden bei diesem sehr auffallenden Ergebnis vor allem 2 Fragen zu erörtern haben:

1. Läßt sich dieser Befund mit der v. Pirquet-Schickschen Theorie der Inkubationszeit in Einklang bringen?

2. Wie ist es möglich, daß trotz ausgebildeter völliger Immunität gegen Reinfektion die Erstinfektion angeht?

Ad 1: Nach *v. Pirquet* entsteht die Erkrankung zu der Zeit, in welcher Antikörper und Antigen genügend stark miteinander reagieren. Dazu ist Voraussetzung, daß in diesem Augenblick genügend Antikörper und genügend Antigen vorhanden sind. Das Vorhandensein der Antikörper können wir an der Haut durch Reinokulation bzw. Einbringen von Produkten der Erreger (Tuberkulin, Trichophytin usw.) nachweisen. Nun ergibt sich aber, wenn wir die verschiedenen in dieser Beziehung verwertbaren Infektionen der Haut prüfen, ein sehr verschiedenes Verhalten in bezug auf das Eintreten der Antikörperbildung, Immunität — bzw der allergischen Immunitätsreaktion — und der Erkrankung.

Bei der Lues ist es so, daß — wenigstens nach den Ergebnissen *Fingers* und *Landsteiners* — schon vor dem Auftreten des Primäraffektes eine Abkürzung der Inkubationszeit der Zweitimpfung vorhanden ist,

daß aber die Immunität gegen den Primäraffekt erst etwa 10 Tage nach dessen Manifestwerden zu konstatieren ist.

Bei der Tuberkulose haben *Grüner* und *Hamburger*, wie bereits erwähnt, bei starker Zweitinokulation schon vor Angehen der Erstimpfung Frühreaktionen erhalten. Den scheinbaren Widerspruch, in dem diese Befunde zu der *v. Pirquet*schen Theorie stehen, entkräften *Grüner* und *Hamburger* durch die Erklärung, daß bei großen Reinfektionsdosen die Erreger auch mit den wenigen durch die Erstinfektion bereits gebildeten Antikörpern reagieren und einen entzündlichen Prozeß hervorrufen können, was an der Stelle der Erstimpfung wegen der dort geringen Zahl der Erreger nicht möglich ist Auch aus den histologischen Befunden *Lewandowskys* dürfen wir darauf schließen, daß bald nach der Infektion Antikörper gebildet werden.

Bei der Trichophytie ist der ganze Prozeß auf kurze Zeit zusammengedrängt. Hier fällt die intensive Reaktion des Gewebes auf die Antigen-Antikörperverbindung, wie wir nach den histologischen und experimentellen Befunden annehmen dürfen, fast mit dem Beginn der Heilung zusammen, während die Krankheit klinisch schon mehrere Tage vorher auftritt. Diese Tatsache hat denn ja auch, wie ich schon erwähnte, *Inga Saeves* bewogen, nicht den klinischen Beginn als Ende der Inkubationszeit zu betrachten, sondern noch die Zeit bis zum „Großkampftag" in diese einzubeziehn.

Bei der *Vaccination* und Revaccination (während der Inkubationszeit) konnten *Hamburger* und *Schey* die frühe Bildung von Antikörpern durch Frühreaktion bei *subcutaner* Injektion von Lymphe nachweisen Hierbei erklären die Autoren den Gegensatz zu *v. Pirquets* Anschauung mit der Hypothese, daß die Antikörperbildung zwar bald nach der Infektion einsetzt, aber dann nicht in arithmetrischer, sondern in geometrischer Progression fortschreitet, so daß trotz der schon vorhandenen Antikörper der Erfolg der Erstimpfung sich ziemlich plötzlich manifestieren kann.

Besonders eindrucksvoll in dieser Richtung aber sind kürzlich von *Friedberger* mitgeteilte Ergebnisse *Oshikawas*. *Oshikawa* fand, daß bereits 10 Minuten langes Verweilen eines intradermal injizierten, dann excidierten Depots abgetöteter Proteusbakterien genügt, um den größtmöglichen Grad der Agglutininbildung hervorzurufen, und daß auch nach Entfernung des Depots die Agglutininbildung ungehindert weitergeht. Man könnte diese Befunde – nach *Oshikawa* – entweder so deuten, daß bereits innerhalb der 10 Minuten „die vollständige Resorption der maximal mit den Antikörpern reaktionsfähigen Antigenmenge stattfindet" oder daß „das Antigen nur als ein Reiz wirkt und nach seiner Entfernung die einmal angeregte Sekretion der Antikörper weiter dauert".

Ich führe diese letzten, hochinteressanten Untersuchungen *Oshikawas*, trotzdem sie sich auf einem ganz anderen Gebiete bewegen, einmal an, um zu zeigen, wie rasch die Antikörperbildung einsetzen kann, und daß diese bei längerem Verbleiben des Antigendepots nicht notwendigerweise stärker zu werden braucht, dann aber auch, um darzutun, wie verschieden augenscheinlich diese Verhältnisse bei den verschiedenen Krankheiten liegen.

Bei der cutanen Sporotrichoseinfektion endlich der krasse Widerspruch zwischen der Zeit des Einsetzens der Immunität und der „krankhaften Symptome des durch Antikörper veränderten krankmachenden Agens“!

Es geht eben auch hier nicht an, den Ablauf der ersten Stadien der Infektion bei den verschiedenen Krankheiten nach einem Schema darzustellen. Wir müssen unterscheiden:

1. die Zeit, welche vergeht von der Infektion bis zum klinisch manifesten Auftreten des Krankheitsproduktes;

2. die Zeit, welche vergeht von der Infektion bis zum Eintritt der Immunität im engeren Sinne (Nichtmehrangehen einer in bezug auf Inokulationsmodus und Quantität des inokulierten Materials gleichen Reinfektion).

Dazu kommt aber auch noch die Zeit, welche vergeht von der Infektion bis zum Eintritt allergischer Erscheinungen — die von der eigentlichen Immunität zu sondern sind, wenn sie auch zu ihr überleiten können — und zwar (wenn wir von den sonst hierfür noch in Betracht kommenden Methoden absehen): Frühreaktion mit Übergang in das eigentliche Krankheitsprodukt (mit oder ohne Abschwächung desselben); Verkürzung der klinischen Inkubationszeit mit oder ohne Abschwächung des Krankheitsproduktes; Abschwächung des Krankheitsproduktes ohne (klinisch manifeste?) Frühreaktion.

Bei Besprechung meiner Ergebnisse können die letzten Punkte ausscheiden, da ich ja tatsächlich über den Beginn und den Verlauf der „allergischen Umstimmung“, die der Immunität vorangeht, durch meine Versuche nicht unterrichtet bin. Aber mit der prinzipiellen Trennung der unter 1. und 2. genannten Zeiten können wir die Vorgänge vielleicht dem Verständnis näherrücken.

Neisser hat in seinen „Beiträgen zur Pathologie und Therapie der Syphilis“ einmal ein „klinisches“ und „biologisches“ Inkubationsstadium unterschieden. Als „biologisches“ Inkubationsstadium bezeichnet er die Zeit, die bei der Lues zwischen der Infektion und der Umstimmung der Gewebe (i. e. Immunität gegen den Primäraffekt) vergeht, als „klinisches“ die Periode zwischen Infektion und dem Auftreten der ersten klinisch-charakteristischen Erscheinungen. Er betont ausdrücklich, daß diese beiden Inkubationsstadien nicht immer zusammenfallen.

Es erscheint jetzt richtiger, den *Neisser*schen Begriff der biologischen Inkubationszeit weiterzufassen und ihn zu definieren als die Zeit, die vergeht von der Antigenzufuhr bis zum Auftreten irgendwie nachweisbarer Abwehrerscheinungen. Da die Immunität gegen gleichartige Wiederimpfung auch zu diesen gehört, könnte man die Zeit bis zu ihrem Eintritt als „Immunitäts-Inkubationszeit" bezeichnen und dem weiteren Begriffe „biologische Inkubationszeit" unterordnen[1]). Während aber bei den vorher angeführten Infektionskrankheiten die Immunität in unserem Sinne dem Auftreten der klinischen Erscheinungen zeitlich folgt, ist es bei der Sporotrichose umgekehrt. Hier geht die Immunität gegen Neuinfektion dem Beginn der Erkrankung voraus, hier ist also die „Immunitäts-Inkubationszeit" kürzer als die „klinische".

Eine Vorstellung darüber, wie sich im einzelnen die Vorgänge bei dieser gegenüber der klinischen so kurzen Immunitäts-Inkubationszeit abspielen, warum das Krankheitsbild hier so spät in Erscheinung tritt, ist außerordentlich schwer. *Daß dieses durch Wechselwirkung zwischen Antigen und Antikörper zustande kommt, möchte auch ich annehmen* und damit den prinzipiellen Standpunkt der *v. Pirquet-Schick*schen Theorie akzeptieren. Aber alles andere bleibt zweifelhaft. Wir wissen nichts von der Schnelligkeit der Antikörperbildung (cf. *Oshikawa*); von den Beziehungen der Antikörperbildung zu dem Wachstum der Erreger; von der Menge der Antikörper, welche für die Entstehung der allergischen Reaktionsfähigkeit wie der Immunität notwendig ist; von der Zeit, welche Antigen und Antikörper brauchen, um durch ihre Reaktion das Produkt zu bilden, welches die Gewebsreaktion bedingt; von der Zeit, welche vergeht von der Bildung dieses Reaktionsproduktes bis zur histologisch oder klinisch nachweisbaren Erkrankung. Wir können aber sehr wohl annehmen, daß all das bei den verschiedenen Infektionskrankheiten noch sehr differiert.

Ich verzichte daher darauf, solche Hypothesen hier auszuführen und möchte nur betonen, daß immer, wenn man Studien über die Inkubationszeit anstellt, man feststellen muß: neben der klinischen die histologische Inkubation und die Einzelheiten des histologischen Geschehens vor und in den ersten Stadien der Erkrankung; die Zeit des Auftretens der allergischen Reaktionen resp. der Antikörper und der Immunität, und zwar — wo dies möglich ist — in der Haut an der Inokulationsstelle, in der nicht inokulierten Haut und im Blut.

Auf diese Weise wird man allmählich zu einem Verständnis der Differenzen im klinischen und histologischen Ablauf bei den verschiedenen Krankheiten kommen, welche hier in Frage stehen.

---

[1]) Vgl. hierzu auch die Arbeiten von *Martenstein* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**) sowie *Biberstein* und *Oschinsky* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**) aus unserer Klinik.

Für jetzt möchte ich mich darauf beschränken, das Verhalten des Eintretens der Immunität und der klinischen Erkrankung bei den hier zumeist erwähnten Krankheiten der Übersichtlichkeit wegen — wenn auch etwas grob — bildlich darzustellen (der Kreis bezeichnet den klinischen Beginn der Erkrankung, der Stern den Eintritt der Immunität gegen Reinfektion):

1. Syphilis:

Klinische Inkubation

Immunitäts-Inkubation

2. Tuberkulose:

Klinische Inkubation

Immunitäts-Inkubation

3. Trichophytie:

Klinische Inkubation

Immunitäts-Inkubation

4. Cutane Rattensporotrichose:

Klinische Inkubation

Immunitäts-Inkubation

Die Sonderstellung der cutanen Rattenporotrichose geht hieraus klar hervor.

Die zweite Frage, wie es möglich ist, daß trotz eingetretener Immunität die Erstinfektion angeht, ist ebenfalls sehr schwer zu beantworten. *Lewandowsky* hat die analoge Frage bei Besprechung des *Koch*schen Versuches in seinen beiden Tuberkulosearbeiten ventiliert, ist aber zu einer Entscheidung nicht gekommen. 1909 nimmt er noch unter Hinweis auf die Untersuchungen *E. Löwensteins,* nach denen die Leukocyten aus einer tuberkulösen Blase fremde Tuberkelbacillen phagocytieren, die eigenen aber nicht, an, daß die Erreger an der Stelle der Primärerkrankung sich gegen die Antikörper immunisieren. 1916 ist er aber auf Grund der Ergebnisse seiner inzwischen angestellten Versuche von dieser Anschauung abgekommen. Denn er hat nachgewiesen, daß der Organismus auf die eigenen Bacillen genau so reagiert wie auf fremde (er zerkleinerte bei einem cutan infizierten tuberkulösen Tier das primäre Impfgeschwür, rieb den Gewebsbrei an einer anderen Körpergegend ein und erhielt typische Frühreaktion). Er glaubt daher eher an eine anatomische oder biochemische Veränderung am Orte der ersten Infektion, wie sie *Jadassohn* einmal angenommen hatte.

Dann habe *ich* bei Besprechung eines Falles von Hautleishmaniose diese Frage kurz erörtert. Hier waren um die Hauptbeulen eine Anzahl kleiner Nebenbeulen korymbiform angeordnet. Trotzdem man eigentlich hätte erwarten müssen, daß in der Hauptbeule die Allergiesierung am stärksten ausgebildet, demgemäß der Erregergehalt kleiner als in den Nebenbeulen wäre, war der Befund umgekehrt. Eine Erklärung dafür vermochte ich ebenfalls nicht zu geben.

Und doch kann es möglich sein, daß die Erreger am Ort der Erstinfektion in ihrer Virulenz verändert werden. In diesem Sinne möchte ich folgendes anführen:

Jadassohn hat einmal auseinandergesetzt (Syphilidolog. Beiträge S. 29), daß bei chronischer Gonorrhöe die Gonokokken nur für die Schleimhaut, auf der sie schon lange vegetieren, ihre Virulenz eingebüßt haben können, weil es Fälle von Superinfektion mit fremden Gonokokken gibt, und die Gonokokken der chronischen Gonorrhöe für andere Individuen vollvirulent sein können. Ein analoges Verhalten hält er bei der tertiären Lues für möglich (auch *Neisser* dachte an ähnliches). Bei der Reinfektion tertiär Syphilitischer können die im Körper gezüchteten Spirochäten *für diesen* so verändert sein, daß sie tertiäre Erscheinungen bedingen, während fremde voll pathogen wirken können (l. c. S. 41).

Wenn wir nun noch hinzunehmen, daß bei chronischer Gonorrhöe in anderen Organen als der Urethra akute Komplikationen eintreten können, so läge der Gedanke nicht fern, daß Krankheitserreger in dem Erstinfektionsherd zwar für fremde Organismen und für die Gesamthaut des erkrankten Individuums ihre gewöhnliche Virulenz (s. o. *Lewandowsky*) behalten, daß sie aber für die ersterkrankte Stelle ihre Virulenz verändert haben. Ein experimenteller Beweis für eine solche Anschauung wird allerdings schwer zu erbringen sein.

Ich möchte daher auch bei der Rattensporotrichose eine Veränderung der Erreger in loco morbi gegen die Antikörper nicht behaupten, die Möglichkeit eines solchen Vorganges aber nicht ausschließen.

b. *Das Eintreten der Immunität gegen cutane Reinfektion bei subcutaner Erstinfektion.*

In den beiden in dieser Richtung angestellten Versuchen gingen die Reinfektionen noch am 9. Tage an, zu einem Zeitpunkte also, in dem bei cutaner Erstinfektion stets Immunität bestanden hat. Ich bin mir natürlich bewußt, daß hier die Zahl der Versuche zu klein ist, um sichere Schlüsse ziehen zu können, aber die Tatsache ist doch auffallend.

Man kann sie auf zweierlei Art erklären. Entweder man nimmt an, daß bei der Sporotrichose die immunisierenden Substanzen — ähnlich wie sie bei der Trichophytie durch Zusammenwirken der Pilze bzw. Pilzprodukte mit der Epidermis entstehen — so durch Einwirken der

Pilze auf Papillarkörper und Epithel zustande kommen. Bei der subcutanen Impfung dauert es naturgemäß längere Zeit, bis — durch Diffusion oder auf dem Wege der Lymphspalten — die Einwirkung der Pilzprodukte auf die obersten Schichten eingetreten ist: daher die Verzögerung der Immunität. Oder man müßte annehmen, daß von der Subcutis aus die Immunisierung der Haut zwar auch stattfinden kann, aber in geringerem und verzögertem Maße, weil die Haut — wenn diese Ausdrucksweise gestattet ist — in erster Linie und schneller „für sich selbst sorgt". Es würde dies in gewissem Grade für eine Art von Sonderstellung der Haut sprechen.

Experimentelle Untersuchungen über diese Frage gibt es, soweit ich sehe, nur ganz vereinzelt. *Lewandowsky* hat einmal gleichzeitig ein Tier intraperitoneal, das andere cutan infiziert und gefunden, daß cutane Wiederimpfungen bei beiden Tieren zu gleicher Zeit negativ ausfielen. Dann wäre in gewissem Sinne eine Beobachtung *F. Klopstocks* hier anzuführen, der bei 4 Meerschweinchen 4 Wochen nach der tuberkulösen Infektion, zu einer Zeit, in der sie eine deutliche Intracutanreaktion zeigten, Tuberkulin in das Lebergewebe injizierte und in keinem Falle hier eine typische Reaktion fand.

Auf einen Punkt möchte ich hier noch hinweisen. Bei einer Anzahl Tiere waren etwa einen Monat nach der subcutanen Infektion, zu der Zeit, in der die Knoten mit der Haut zu verlöten begannen oder schon durchgebrochen waren, auch die Stichkanäle fühlbar, und die in einem gewissen Abstand von den Knoten gelegenen Einstichstellen leicht erhaben und z. T. krustös. Hier muß also dann auch eine cutane Erkrankung vorgelegen haben. Diese hatte sich aber nicht in der gewöhnlichen, so außerordentlich regelmäßigen Inkubationszeit manifestiert. M. E. ist diese Erscheinung nur so zu erklären, daß der in den tieferen Lagen des vereiterten schrägen Stichkanals deponierte Infektionsherd (cf. histologische Befunde!) hier den besten Durchbruchsweg fand. Da auch bei der cutanen Impfung bei gleichmäßiger Erodierung die Krankheit nicht diffus, sondern zumeist in einzelnen Herdchen angeht, braucht eine Infektion der Haut an der minimalen Einstichstelle nicht notwendigerweise stattgefunden zu haben. In jedem Falle aber müßten weitere Versuche, die mir für die Klärung der ganzen Frage überhaupt notwendig erscheinen, derart angestellt werden, daß die Haut incidiert, und die Inokulierung unmittelbar in die Subcutis vorgenommen wird.

c. *Die verschiedene Allergie gegen subcutane Reinfektion auf der erkrankt gewesenen und auf der nichtgeimpften Seite.*

In der Zusammenfassung der Versuchsergebnisse (III) habe ich bereits erwähnt, daß und warum es sich auf Grund der Versuche nicht

sicher feststellen ließ, ob im allgemeinen eine subcutane Infektion bei cutan immunen Tieren anders verläuft als bei Normaltieren. Angegangen ist die subcutane Inokulation bei ersteren stets. Vergleichende, insbesondere histologisch kontrollierte Versuchsreihen wären aber hier noch notwendig.

Bei der experimentellen Hauttuberkulose ist diese Frage ebenfalls bisher nicht gelöst. *Lewandowsky* stellte einige Versuche in dieser Richtung an. Bei einem 7 Monate nach der ersten cutanen Impfung subcutan inokulierten Tier, bei dem cutane Reinfektionen nicht mehr angegangen waren, erhielt er einen subcutanen, sich bald entleerenden Absceß, ohne daß ein Hautulcus auftrat. Bei einem anderen Tier, das primär intraperitoneal, dann mehrmals erfolglos cutan infiziert war, entstand nach einer 7 Monate nach der Erstinokulation vorgenommenen subcutanen Impfung ein Absceß, der erst 3 Monate später durchbrach. Bei einem weiteren Tier endlich, das schon 5 Wochen nach cutaner Erstinfektion subcutan inokuliert wurde, zu einer Zeit also, in der Immunität nach *Lewandowskys* Ansicht noch nicht bestand — in anderen Versuchen hatte er aber um diese Zeit bereits Immunität festgestellt! — bildete sich ein typisches Ulcus aus. Bei der Deutung dieser Ergebnisse drückt *Lewandowsky* sich sehr vorsichtig aus und will „nicht ohne weiteres auf eine bestehende spezifische Immunität der Haut bei nicht vorhandener Immunität des subcutanen Gewebes schließen“.

Bei der Rattensporotrichose ist eine Immunität der Subcutis nach überstandener cutaner Infektion sicherlich nicht vorhanden, eine Änderung der Reaktionsfähigkeit — eine Allergie — aber wohl möglich. Hierfür spricht insbesondere das Zurückbleiben der nach subcutaner Infektion entstehenden Knoten auf der cutan geimpft gewesenen Seite.

Außerdem aber lassen diese Befunde, die in den einzelnen Versuchen verschieden hochgradig, in allen eindeutig waren, *noch darauf schließen, daß an der Seite der Erstinfektion die Subcutis anders allergisch* (und zwar im Sinne einer Abschwächung des Prozesses) *ist als auf der entgegengesetzten*, vom abgeheilten Krankheitsherd entfernt liegenden Seite.

Daß bei Infektionskrankheiten der Haut an der Stelle der Erkrankung und in ihrer Umgebung eine stärkere „Umstimmung“ als an entfernten Körpergegenden bestehen kann, ist sowohl aus klinischen Beobachtungen geschlossen, wie auch vereinzelt experimentell erwiesen worden.

Experimentell hat bei der Hauttuberkulose *Lewandowsky* auch diese Frage bearbeitet. Bei Meerschweinchen erhielt er keine eindeutigen Resultate. Bei Kaninchen aber, bei denen die Infektion mit menschlichen Tuberkelbacillen länger lokalisiert bleibt, mitunter sogar ohne

Allgemeinerkrankung ausheilt, waren die Ergebnisse brauchbar. Sie zeigten, daß Reinokulationen unmittelbar neben dem Primärherd und entfernt von diesem nicht gleichmäßig verlaufen. Bei einem Tier konnte *Lewandowsky* sogar konstatieren, daß die Reinokulation neben der ersten Impfstelle abortiv, die Reinfektion an der entfernten Körpergegend dagegen normal verlief. „Es scheint also tatsächlich die Antikörperwirkung zunächst nur auf den Ort der Infektion beschränkt zu sein und erst später an jeder anderen Stelle der Körperoberfläche nachweisbar zu werden."

Dann liegen noch Versuche hierüber *bei der Trichophytie* vor. *Pedersen* fand, daß Trichophytin-Pirquetreaktionen unmittelbar neben Kerionherden stärker ausfallen können als an entfernten Körpergegenden. *Sutter* konnte in der hiesigen Klinik diese Befunde bestätigen, prüfte die Frage aber noch auf andere Weise. Er inokulierte bei einer Frau, die mehrere Kerionherde an beiden Händen hatte, ihren eigenen Pilzstamm 1. in unmittelbarer Nähe der Kerionherde, 2. auf der Brust und 3. am linken Unterschenkel. Hierbei ergab sich, daß an Stelle 1 eine nach 2 Tagen amykotisch werdende Frühreaktion auftrat, während sich an Stelle 3 eine (allerdings stark abgekürzte) Trichophytie entwickelte, und die Frühreaktion fehlte.

Außerdem wären hier noch Beobachtungen von *Inga Saeves* (*Jadassohns* Klinik) *bei der experimentellen Tiertrichophytie* zu erwähnen. Bei Reinokulationen zeigten sich nach Ablauf der Reaktion des Impfherdes bisweilen periphere, sich langsam zurückbildende Knötchen, die den abgeheilten Herd ringförmig, „korymbiform" umgeben können. *Inga Saeves* schließt daraus auf eine „vollständigere Immunisierung der einmal erkrankt gewesenen Partien im Gegensatz zur Umgebung".

Zu den klinischen Erfahrungen leiten 2 Beobachtungen bei der *Lues* und bei der *Trichophytie* über, die ebenfalls in gleichem Sinne sprechen. *Bei der Lues* sind es die bei Affen zuweilen auftretenden regionären serpiginösen Rezidive der Primäraffekte, bei denen dann die Stelle der Sklerose ausgespart bleibt. *Neisser* hält diese zwar für Sekundärerscheinungen, *Jadassohn* jedoch glaubt, daß es sich um liegengebliebene Keime handelt, die bei ihrem Wiederaufleben im bereits erkrankt gewesenen Gebiet stärkere Wachstumshindernisse finden als in der Umgebung.

Bei der Trichophytie konnte *ich* von einem Falle berichten, in dem bei einem Kranken mit Kerion der Kopfhaut und mehreren Herden oberflächlicher Trichophytie am Körper in den in der Nähe des Kerions gelegenen superfiziell erkrankten Stellen Pilze nicht gefunden werden konnten, wohl aber im entferntest gelegenen Herde am Glutaeus. Unter Hinweis auf die oben angeführten Befunde von *Pedersen* und *Sutter* nahm ich ebenfalls eine vollständigere Allergie in der Umgebung des Kerion an.

Von klinischen Beobachtungen, die hierher gehören, sind es vor allem die „korymbiformen" Anordnungen von Erscheinungen der *Lues*, der *Hautleishmaniose*, der *Trichophytie* und vielleicht des *Lichen ruber*. Die Hypothese, daß die ausgesprengten Herde sich darum nicht vollständig entwickeln können, weil „von dem erstbestehenden Herde aus eine Art lokaler Immunität ausgegangen ist, welche die Fortentwicklung der jüngeren Herde unterbindet", hat *Jadassohn* schon 1896 aufgestellt. 1907 konnte *Jadassohn* dann noch auf Grund seiner inzwischen gesammelten Erfahrungen vor allem 2 Tatsachen anführen, die in diesem Sinne sprechen:

1. „daß die zentrale Efflorescenz immer größer und höher entwickelt ist als die peripherisch ausgesprengten, und dann daß die letzteren erst dann entstehen, wenn die erstere schon in der Involution begriffen ist", und
2. daß wiederholt ein „ziemlich scharf begrenzter kreisförmiger Saum geradezu ausgespart" war.

Insbesondere die letztere Tatsache spricht m. E. sehr deutlich für *Jadassohns* Auffassung.

Daß korymbiforme Gestaltung der Erkrankungsherde bei der Hautleishmaniose, die wiederholt — auch von *mir* — beschrieben ist, und bei der Tuberkulose (*Jadassohn*) zur Annahme lokal immunisierender Vorgänge führen mußte, liegt auf der Hand. Sehr hypothetisch bleiben natürlich derartige Erwägungen bei dem ebenfalls bisweilen korymbiform auftretenden Lichen ruber (*Jadassohn*), da wir hier ätiologisch vorläufig noch völlig im unklaren sind. Die Annahme, daß eine solche Anordnung in gewissem Sinne für die parasitäre Natur des Lichen ruber spricht, hat zuerst *Hallopeau* ausgesprochen, und auch *Jadassohn* ist geneigt, dem beizustimmen[1]).

Endlich wäre noch, gewissermaßen als klinische Bestätigung der experimentellen Ergebnisse von *Pedersen* und *Sutter* und des Befundes von *mir* — denen sie allerdings zeitlich vorangeht — die korymbiforme lichenoide Trichophytie zu erwähnen, die *Inga Saeves* aus *Jadassohns* Klinik beschreibt.

Zu allen diesen Beobachtungen kommt jetzt die verschiedene Entwicklung der Knoten bei der Rattensporotrichose. Daß ich auch hier eine vollständigere Allergie der erkrankt gewesenen Seite annehmen möchte, habe ich bereits erwähnt. Sie dokumentiert sich einmal durch die schnellere Abgrenzung der Knoten, dann durch das Zurückbleiben in der Größe. Trotzdem ich eine heftigere Reaktion — im Sinne einer

[1]) Neuerdings beobachtete *Lennhoff* (cf. Med. Ges. Magdeburg. Klin. Wochenschrift 1922, S. 2550) bei *Psoriasis korymbiforme Anordnung* und sieht darin einen Beweis für die Auffassung, daß die Psoriasis eine Infektionskrankheit ist. Auch wir sahen vor kurzem einen derartigen Fall in der Klinik.

Frühreaktion — dabei in keinem Falle beobachten konnte, ist es natürlich möglich, daß sie doch aufgetreten, in der Subcutis aber klinisch unbemerkt geblieben ist.

Das von den angeführten Analogien prinzipiell Verschiedene ist hier — wenn ich von dem einen Versuch der subcutanen Erstinfektion absehe — *der Umstand, daß sich die stärkere Umstimmung auch auf die Subcutis erstreckt.* Aber vielleicht ist dies bei den anderen Infektionskrankheiten der Haut ebenso und nur durch die Schwierigkeit der experimentellen Feststellung bisher nicht beweisbar. Erklärlich ist es bei den innigen Beziehungen von Cutis und Subcutis ohne weiteres.

d. *Histologisches.*

Der histologische Verlauf der cutanen Rattensporotrichose (s. Abschnitt IV a) ist, wie wir gesehen haben, ein außerordentlich typischer. Zwei Punkte sind es, die eine kurze Besprechung erfordern:

1. Der Aufmarsch und die Eliminierung der Erreger und
2. die gesetzmäßige Ausbildung der tuberkuloiden Strukturen.

Die Eliminierung der Infektionserreger mit dem infizierten Gewebe ist zum erstenmal von *Hanawa* aus *Jadassohns* Klinik *bei der experimentellen Tiertrichophytie* beobachtet worden. In diesem Falle war die Reaktion eine „suffiziente“, da eben bei dieser Erkrankung die Erreger nur in den epithelialen Gebilden sitzen.

Bei der *cutanen Tuberkulose* ist der Verlauf der Erstinfektion ein ganz anderer. Hier entwickelt sich das tuberkulöse Impfgeschwür und die allgemeine Tuberkulose. Dagegen besteht eine gewisse Vergleichsmöglichkeit mit dem Verlauf der *Reinfektion* bei der Tuberkulose, den wir insbesondere durch *Lewandowsky* kennen. Dort tritt außerordentlich schnell Nekrose und Ödem des Epithels und der oberen Cutisschichten ein, die dann mitsamt den eingebrachten Bacillen als Kruste abgestoßen werden. „Wir haben also in der Nekrose mit folgender Krustenbildung und Abstoßung einen Vorgang von größter Zweckmäßigkeit zu erkennen, einen Vorgang, der in dem Mechanismus der Immunitätsreaktion gegen Neuinfektion sicher eine bedeutende Rolle spielt.“ Bei der Tuberkulose ist aber, im Gegensatz zur Trichophytie, diese eliminatorische Abwehrreaktion nicht „suffizient“, weil — nach *Lewandowsky* — in der übrigen Cutis noch vereinzelte Erreger bleiben, die dann allmählich in sehr charakteristischer Art (s. später) abgebaut werden.

Ganz so heftig wie bei der Tuberkulose-Reinfektion ist der Vorgang *bei der Sporotrichose* zwar nicht, aber die Abstoßung der Kruste mit den massenhaften Erregern und der „Aufmarsch“ der Erreger längs den die Kruste umgebenden Cutisrändern mit folgender Eliminierung ist doch eine recht ähnliche, nur abgeschwächte Erscheinung.

Ich möchte auch sie als „akute Immunitäts-Gewebsreaktion“ auffassen. Und in der Tat ist ja die übrige Haut in der Zeit dieser Begebnisse bei der Sporotrichose immun, ist die „Immunitätsinkubation“, deren Abschluß bei der Tuberkulose Voraussetzung für diese Art der Eliminierung der Erreger ist, längst vorbei. *Auch hier zeigt sich also die Verschiedenheit der Abwehrvorgänge bei den verschiedenen Hautinfektionen:*

Bei der Trichophytie vollständige Abstoßung bei der Erstinfektion; *bei der Tuberkulose* „insuffiziente“ Abstoßung bei der Reinfektion und tuberkuloider Abbau der restierenden Erreger; *bei der Sporotrichose gleicher Vorgang schon bei der Erstinfektion.*

Bevor ich auf den 2. Punkt eingehe, möchte ich noch auf den „chromatotektischen“ Wall hinweisen, den ich (cf. IVd) bei einem der erstinokulierten und bei dem nur mit phys. NaCl-Lösung eingeriebenen Kontrolltier 24 Stunden nach der Erodierung fand. Ich sagte schon oben, daß ich ihn nur als Traumawirkung auffasse, im Gegensatz zu *Hanawa*, der ihn ähnlich 24 Stunden nach der Reinokulation trichophytie-immuner Meerschweinchen konstatierte und glaubte, daß diese Art der Gewebsreaktion durch die bestehende Immunität bedingt sei. Diese seine Annahme wird durch den, von ihm selbst als „Lücke“ seiner Arbeit empfundenen Mangel an Vergleichsexcisionen des nicht immunen Tieres während der Inkubationszeit erklärlich.

Auch *die Reaktion der Cutis gegen die zurückbleibenden, nicht eliminierten Erreger* ist analog der Tuberkulose. Hier wie dort bildet sich tuberkuloides Gewebe. Die Erkenntnis, daß die tuberkuloide Struktur als der histologische Ausdruck der allergischen Gewebsreaktion gegen Erreger oder deren Giftstoffe aufzufassen ist, hat sich jetzt wohl ganz allgemein durchgesetzt. Auf die Geschichte dieser Erkenntnis, die wir vor allem *Jadassohn* und *Lewandowsky* verdanken, einzugehen, würde zu weit führen. Wir wissen heute, daß nicht nur bei Lues, Tuberkulose und Lepra, sondern auch bei Protozoen-Erkrankungen (Leishmaniose), vielleicht auch bei Pilzerkrankungen (tiefe Trichophytie) diese Art der Gewebsreaktion bei eingetretener Allergie auftritt. *Lewandowsky* hat den Satz geprägt: „*Wo Bakterien unter der Einwirkung von Antikörpern langsam zerfallen, wo Bakterieneiweiß durch ihre Tätigkeit abgebaut wird, da entstehen Tuberkel und tuberkuloide Strukturen.*“ Ob es notwendig werden kann, diesen Satz einzuschränken, wissen wir nicht — wir kennen ja den histologischen Ablauf aller chronisch verlaufenden Infektionskrankheiten noch nicht genügend; umgekehrt aber können wir wohl schon jetzt mit Sicherheit sagen: *Wo bei Infektionskrankheiten tuberkuloide Strukturen vorhanden sind, da ist anzunehmen, daß Mikroben unter dem Einfluß von Antikörpern zerfallen und langsam abgebaut werden.* Die Bildung der tuberkuloiden Knötchen

um die in der Cutis zurückbleibenden Erreger bei der Sporotrichose ist ein weiterer Beweis hierfür.

Was die *subcutane Erkrankung* betrifft, so ist ihr histologischer Verlauf im Abschnitt IVb geschildert. Er zeigt die Entstehung eines typischen sporotrichotischen Gumma. Ich möchte hier nur einen Punkt betonen, der vielleicht allgemeinere Bedeutung hat: Wir haben gesehen, daß bei subcutaner Erstinfektion die cutane Reinfektion noch am 9. Tage angeht, am 11. dagegen Immunität besteht. Die histologische Entwicklung der subcutanen Knoten zeigt aber auch gerade um diese Zeit typisch tuberkuloide Strukturen der kleinen, weniger Erreger enthaltenden Nebenknoten. Also zur gleichen Zeit, in der cutane Reinokulationen nicht mehr angehen, tuberkuloide Reaktion der Subcutis! Es liegt natürlich nahe, daran zu denken, daß dieses zeitliche Zusammenfallen der Immunität und der Ausbildung tuberkuloider Strukturen kein zufälliges ist, daß der Organismus vielleicht die gleiche Zeit zur Entwicklung der tuberkuloiden Gewebsreaktion wie zu der der Immunität braucht. Zur Klärung dieser auf Grund der beiden Versuche nur mit aller Reserve zu äußernden Hypothese sollen noch weitere Versuche angestellt werden.

VI. Zusammenfassung.

1. Wir haben in der cutanen Rattensporotrichose eine Krankheit gefunden, die sich sowohl wegen ihrer sehr regelmäßigen klinischen Inkubationszeit, wie auch wegen des relativ langen Intervalls zwischen dem Abfallen der traumatischen Kruste und dem Beginn der Erkrankung zum Studium der Immunitätsvorgänge sehr gut eignet.

2. Der histologische Ablauf der Erkrankung ist ein sehr typischer, bezüglich des Verhaltens der Erreger neuartiger und entspricht in gewissem Grade dem Verlauf von Gewebsreaktionen bei bestehender Immunität.

3. Die Immunität gegen cutane Reinfektion tritt schon vor dem klinischen Beginn der cutanen Erstinfektion ein. Die v. Pirquet-Schicksche Theorie der Inkubationszeit berücksichtigt nur den klinischen Beginn der Erkrankung. Es ist aber auf Grund der Erfahrungen bei verschiedenen Infektionskrankheiten — speziell der Haut — auch noch zu beachten: der Verlauf der histologischen Veränderungen und der Immunitätsphänomene. Zum mindesten muß man, nach Neissers Vorgang (bei der Lues), *eine klinische und eine biologische Inkubationszeit annehmen, und letztere definieren als die Zeit von der Antigenzufuhr bis zum Auftreten irgendwie nachweisbarer Abwehrerscheinungen. Zur biologischen Inkubationszeit gehört auch die „Immunitäts-Inkubationszeit" — bis zum Eintritt der Immunität gegen gleichartige Reinfektion. Im Gegensatz zu den bisher in dieser Beziehung experimentell untersuchten Erkrankungen ist bei der cutanen Rattensporotrichose die „Immunitäts-Inkubationszeit" kürzer als die klinische.*

4. Die Immunität gegen cutane Reinfektion tritt bei subcutaner Erstinfektion später ein als bei cutaner.

5. Die Allergie gegen subcutane Reinfektion ist bei cutaner und subcutaner Erstinfektion an der erkrankt gewesenen Seite stärker als an der nicht geimpften. Unter Hinweis auf vereinzelte experimentelle (Tuberkulose, Trichophytie) *und klinische* („korymbiforme" Anordnung von Efflorescenzen bei Lues, Leishmaniose, Lichen ruber) *Beobachtungen wird daraus geschlossen, daß in der Umgebung der erkrankten Stelle bei Infektionskrankheiten der Haut die Umstimmung stärker sein kann als am übrigen Körper.*

6. Die Anschauung, daß die tuberkuloide Struktur als allergische Gewebsreaktion aufzufassen ist und dort auftritt, wo Krankheitserreger unter der Einwirkung von Antikörpern abgebaut werden, konnte auch bei der cutanen Rattensporotrichose bewiesen werden.

Literatur.

Bezüglich *Sporotrichose:* siehe Literaturverzeichnis bei *de Beurmann* und *Gougerot,* Les Sporotrichoses. Paris Alcan 1912. — Bezüglich *Immunität bei Dermatomykosen:* siehe Literaturverzeichnis bei *Bloch,* Die allgemein-pathologische Bedeutung der Dermatomykosen. Halle, Marhold 1913, und Literaturverzeichnis bei *Inga Saeves,* Experimentelle Beiträge zur Dermatomykosenlehre. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**. — Bezüglich *Inkubationszeit:* siehe Literaturverzeichnis bei *v. Pirquet,* Allergie. Springer, Berlin 1910. — Bezüglich *Immunität bei Hauttuberkulose:* siehe Literaturverzeichnis bei *Lewandowsky,* Die Tuberkulose der Haut. Springer, Berlin 1916. — Bezüglich *Immunität bei Hautleishmaniose:* siehe Literaturverzeichnis bei *Laveran,* Leishmanioses. Masson, Paris 1917. — Außerdem: *Jadassohn,* Einige seltenere Hautsyphilide. 3. Internat. Dermatologen-Kongreß, London 1896. — *Jadassohn,* Beiträge zur Kenntnis des Lichen, nebst einigen Bemerkungen zur Arsentherapie. Kaposi-Festschrift 1900. — *Jadassohn,* Syphilidologische Beiträge. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Neisser-Festschrift 1907. — *Jadassohn,* Über Immunität und Superinfektion bei chronischer Gonorrhöe. Festschrift Pick. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1898. — *Jessner, Max,* Beitrag zur Kenntnis der Hautleishmaniose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**. — *Jessner, Max,* Zur Pathogenese der Trichophytide. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**. — *Klopstock,* Experimentelle Untersuchungen über die Tuberkulinreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 37. — *Kyrle,* Über die tuberkuloiden Gewebsstrukturen der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **125**. — *Kyrle* und *Reenstierna,* Anatomisch-experimentelle Studien über Aleppobeule. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **128/29**. — *Neisser,* Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Springer, Berlin 1911. — *Oshikawa,* Beziehungen zwischen Antigen und Antikörperbildung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **33**, Heft 4/5. — *Pedersen,* Ein Beitrag zum Studium der Pathogenese der sekundären Trichophytide. Dermatol. Zeitschr. **24**. — *Sutter,* Zur Kenntnis der Pathogenese der Trichophytide. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**.

(Abgeschlossen Mai 1922.)

(Aus der Hautabteilung der städt. Krankenanstalten Elberfeld. [Chefarzt: Prof. *H. Hübner*].)

Kritischer Beitrag zu Levens Arbeit: Naevus linearis atrophicus et depigmentosus.

Von

Dr. H. Lippert.

(Eingegangen am 15. März 1923.)

Die im 140. Band, 3. Heft, dieses Archivs veröffentlichte Arbeit *Levens* hat uns veranlaßt, der dort erstmalig beschriebenen Streifenzeichnung der unteren Rückengegend erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden und über ihr Woher und Warum ein wenig nachzudenken. Auch der genannte Autor hatte sich gerade für das ätiologische Moment besonders interessiert.

Unter dem Material, das der Hautabteilung entstammte oder liebenswürdigerweise von Herrn Prof. *Hübner* aus der Privatpraxis zur Verfügung gestellt wurde, fanden wir in ganz kurzer Zeit eine Reihe *gleichartiger Affektionen*. Zwei dieser Fälle konnten wir *Leven* persönlich vorstellen, der die Identität mit dem von ihm beschriebenen Bild anerkannte.

Wir haben 10 Einzelbeobachtungen zugrunde gelegt, wobei eine ungefähr gleichmäßige Beteiligung beider Geschlechter zu bemerken war. Das klinische Bild entspricht der von *Leven* gegebenen Abbildung. In 3 Fällen waren interessanterweise einzig und allein diese atrophischen, depigmentierten Streifen der unteren Rückengegend vorhanden. Alle anderen waren mit mehr oder weniger ausgesprochenen Striae distensae vom bekannten Typus kombiniert. In sämtlichen Fällen fanden sich etwa 5—10 parallel verlaufende, horizontal gerichtete, hellweiße bis blaßrote Streifen, die dem palpierenden Finger deutlich als Einsenkungen imponieren und glatte Oberfläche tragen. Die Striche nehmen durchweg den Raum vom Kreuzbeinende bis unteres Drittel der Lendenwirbelsäule zum größeren oder kleineren Teile ein.

Das *gleichzeitige* Vorkommen der von *Leven* beschriebenen Zeichnung *und* der Striae bei dem weitaus größeren Teil der von uns beobachteten Fälle zwang naturgemäß zum Vergleich der beiden Bilder. Wenn man sorgfältig alle für einen solchen Vergleich in Betracht kommenden Stellen absucht, so sieht man, daß die Rückenstreifen und die beim gleichen Patienten etwa zu sehenden gewöhnlichen Striae durchaus in Parallele zu setzen sind. Bei oberflächlicher Betrachtung machen die Striae distensae, insbesondere diejenigen, welche am Abdomen oder an der Innenseite der Ober-

arme sich finden, meist breit angelegt sind und in fettreicher, weicher Haut liegen, einen scheinbar unterschiedlichen Eindruck. Aber die weniger massigen, fein geäderten, zartverzweigten Striae, wie sie auf der strafferen Unterlage der *Streckseiten* besonders an Oberschenkeln, Knien und vor allem Glutäen sich darstellen, sind makroskopisch und auch palpatorisch der zur Diskussion stehenden wohlcharakterisierten horizontalen und linearen Zeichnung des unteren Rückens zum Verwechseln ähnlich. Beide geben für den tastenden Finger die Empfindung, wie sie *Jadassohns* Anetodermie erzeugt, das Gefühl der eigentümlichen Weichheit und Glätte der unter dem Niveau der übrigen Haut liegenden Partien. In einem Falle haben wir an ein und derselben Patientin Hautstücke beider Arten excidiert und so auch den *mikroskopischen* Vergleich gezogen. Es wurden Teile klinisch und in der Größe der Färbung übereinstimmender Streifen bzw. Striae aus der Rücken- bzw. Oberschenkelpartie mit der üblichen Hämatoxylineosinfärbung sowie nach *Weigert* mit Orcein und Dopa gefärbt. Das histologische Bild ergab weitgehende Übereinstimmung der beiden Präparate. Ein qualitativer Unterschied in bezug auf die Veränderungen von Epidermis und Unterhaut war nicht festzustellen. Nur bezüglich des *Grades* der Veränderungen, wobei überdies verschiedene Beurteiler verschiedenerlei Urteil abgaben, waren vielleicht in den Rückenstreifen die elastischen Fasern noch etwas weitgehender destruiert. Jedoch ist beiden unbedingt dasjenige durchaus gemeinsam — und anderes, Neuartiges kommt nicht hinzu —, was wir als zum Bilde der Striae distensae gehörend kennen: deutliche Gesamtverminderung der elastischen Fasern, Aufsplitterung, endständige Aufrollung und Zerreißung derselben, Verringerung und horizontale Lagerung der Bindegewebsbündel, Abflachung der Papillen und der Epidermis, Freisein von Pigment sowohl der Epidermis als tieferliegender Schichten.

Da *Leven* dem Bilde den Namen *Nävus* gegeben hatte, interessierten wir uns ebenfalls für einen etwa vorhandenen *Erbgang*. Bei der Mehrzahl der Fälle war nichts Verwertbares festzustellen. Bemerkenswert sind aber folgende 3 Fälle:

Es handelt sich bei dem 30 jährigen Schauspieler um die regelrechte in der Kreuzbeingegend lokalisierte Streifenzeichnung. Daneben fällt die *regionäre Hypertrichose nebst Spina bifida occulta des darunterliegenden Wirbelsäulenabschnitts auf*. Anamnestische Daten, auch bezüglich der Verwandtschaft, waren aus äußeren Gründen leider nicht zu erlangen.

Die beiden andern sind *Brüder* im Alter von 34 und 43 Jahren, die bei verschiedenen Berufen ungefähr gleiche Konstitution haben. Der ältere Bruder zeigt einzig und allein die von *Leven* beschriebene Zeichnung am Rücken. Der jüngere Bruder hat neben diesen bei ihm gleich deutlich ausgebildeten Rückenstreifen von der gleichen Lokalisation sehr stark ausgebildete, sicht- und fühlbare Striae distensae

anderer Körperstellen. Durch ihre mächtige Entwicklung fallen diese Striae an der Innenseite der Oberarme besonders auf. Hier bilden sie fast fingerbreite Rillen. Sehr auffallend und *beiden Brüdern gemeinsam* ist die hauptsächlich an Bauch und Rücken deutliche *Lipombildung* der Haut. Wie die Rückenstreifen sind die Fettgeschwülste ihren Trägern seit dem 16. bzw. 20. Lebensjahre bemerkbar geworden.

Welche Schlüsse gestatten uns nun unsere Beobachtungen in bezug auf das Zustandekommen und Auftreten der von *Leven* beschriebenen Affektion?

Erstens unterliegt es für uns keinem Zweifel, daß die von genanntem Autor hervorgehobene Affektion der unteren Rückenhaut *häufiger ist, als bis jetzt von ihm und einigen anderen lebenden Autoren angenommen* wurde. Diese Striae wurden z. B. von *Jadassohn* schon erwähnt.

Zweitens wird uns durch unsere *Levens* Wahrnehmungen ergänzenden Feststellungen ein Hinweis gegeben, wie wir *das klinische Bild* zu deuten, und wo wir es in bekanntere Typen womöglich einzureihen haben. *Leven* war die Affektion in seinem Falle als isolierte Hautveränderung des unteren Rückenteils begegnet. Demgegenüber weisen 6 unserer Fälle gleichzeitig Striae distensae auf. Weiter besteht, wie erwähnt, klinische und mikroskopische Übereinstimmung beider Bilder. Es ist der „wie immer bedingte" Verlust des elastischen Gewebes, wie *Jadassohn* von den Striae sagt, der beiden gemeinsam ist. Im Falle 10 sehen wir dazu noch eine *allgemeine* frühzeitige Atrophie und Verarmung der Haut an elastischem Gewebe, die dem 40jährigen Manne etwas Greisenhaftes verleihen. Wir stehen nach unseren Beobachtungen nicht an, das von *Leven* beschriebene Bild der linearen, atrophischen, depigmentierten Rückenstreifen als regionäre Alteration hauptsächlich des elastischen Gewebes zu deuten und die Affektion als einen bislang nicht bekannten *Bestandteil des unter dem Begriff Striae distensae geläufigeren Gesamtbildes* zu bezeichnen.

Das ist geeignet, gleichzeitig auf die *Ätiologie der Striae distensae* von neuem Licht zu werfen. Verwirrt und dunkel sind die Begriffe, die uns durch Lehrbücher und kasuistische Beiträge vermittelt werden. Das rein Deskriptive in bezug auf das klinische und histologische Bild wird mehr oder weniger mit Mutmaßungen verquickt, die eine klare Formulierung unseres Wissens nirgends gefunden haben.

Wir bedienen uns heute zur naturwissenschaftlichen, logischen Erfassung der uns beschäftigenden Krankheitsbilder gern des von *Lenz* gegebenen Krankheitsbegriffs (Krankheit gleich Überschreiten der Grenze der Anpassungsfähigkeit) und insbesondere für die Hautkrankheiten des Einteilungsprinzips, wie es *Siemens* in den idiotypisch bedingten, idiodispositionell bedingten und paratypisch bedingten Krankheiten geschaffen hat. Diese Einteilung läßt sich selbstredend auf die tatsächlichen Naturvorgänge nur schematisch anwenden. In

Wirklichkeit bestehen, da z. B. eine scheinbar rein paratypisch bedingte Erkrankung dennoch eine ganz bestimmte „Reaktionsweise" des betroffenen Organismus als den vom Idioplasma abhängigen Faktor zur Voraussetzung hat, für den Denkenden nicht unbedingt scharfe Trennungen der genannten Krankheitstypen. Die Brücke des Verständnisses bildet auch hier der „Dispositionsbegriff", dessen Hilfe wir trotz allen Sträubens nicht entbehren können, wenn wir die mannigfachen Erkrankungsformen, die bei der gleichen Vorbedingung zu unserem Erstaunen oft in die Erscheinung treten, verstehen lernen wollen. Es ist dieselbe und vielgeschmähte Disposition, die der erfahrene Praktiker gut kennt und bei seinen Prognosen in Rechnung stellt, ohne sich um das Woher viel den Kopf zu zerbrechen. Auch „die Disposition kann erblich bedingt sein und führt dann beim Hinzutreten des äußeren Faktors zur idiodispositionellen Erkrankung; sie kann paratypisch, durch Einwirkung der Umwelt, bedingt sein und führt dann zur exogenen oder paratypischen Erkrankung" (s. *Leven:* Krankheit und Vererbung). *Bettmanns* Einteilung der Hautkrankheiten ist dem gleichen Gedanken entsprungen, so daß den idiotypischen Krankheiten die Genodermien, den idiodispositionellen die Genodermatosen entsprechen. Die dermatologischen Krankheitsbilder, deren histologische Durchdringung gewiß in vielen Fällen denkbar weit gediehen ist, erfreuen sich je nach der mehr klinischen oder histologischen Interessiertheit des Benennenden einer kaleidoskopartig bunten und verwirrenden Nomenklatur. Erst durch die Beobachten, Vergleichen und Denken vereinende *Vererbungsforschung* werden sie Klärung und Sichtung erfahren und damit, hoffen wir, ätiologisch und einheitlich erfaßt werden.

Leven hat in diesem Sinne in seinem Falle bereits den Erbgang soweit wie möglich festgestellt. Da von 9 Geschwistern 3 das gleiche Bild boten, die Affektion sehr selten erscheinen mußte und sonstige Anhaltspunkte — Inzucht — für ein recessiv erbliches Leiden nicht gegeben schienen, kommt *Leven* zu dem Resultat, daß die Affektion aufzufassen ist als *idiotypisch* bedingte Erkrankung, wahrscheinlich unregelmäßig dominant vererbt, daß sie mit den *Striae distensae nichts gemein hat* und daher folgerichtig als *Naevus* zu bezeichnen ist.

Es darf dieser Schluß nach unseren weiteren Beobachtungen nicht mehr als zwingend angesehen werden. Wir identifizieren ja die Affektion klinisch, histologisch und ätiologisch mit den Striae. Ihr Zustandekommen hat man sich zunächst rein mechanisch erklärt. Man kann sich gewiß in den meisten Fällen den mechanischen Vorgang erklären, der die elastischen Fasern und das Bindegewebe zerrt und schließlich zerreißen läßt. Bei einer *nur* am unteren Rücken lokalisierten Striabildung, wie sie doch interessanterweise öfter vorkommt, ist das schon schwieriger. Für diese gibt *Hübner* die folgende Erklärung:

„An der überdehnten Bauchwand und anderen bekannten Stellen ist die angeborene Zerreißlichkeit der elastischen Fasern verständlich. Über dem Kreuzbein wird sie es nun ebenfalls aus folgendem Grund. Die Haut des ganzen Rückens kann den Bewegungen der nach allen Seiten beweglichen Lenden- und Brustwirbelsäule überallhin folgen. Die Kreuzbeinwirbel sind miteinander fest verwachsen. Hier kann die Haut dem Vor- und Seitwärtsbeugen des Körpers nicht in dem Maße folgen wie über den beweglichen Brust- und Lendenwirbeln. Daher wird das elastische Gewebe der über der starren Kreuzbeinplatte liegenden Haut mechanisch mehr beansprucht, und dies muß zum Zerreißen der angeboren schwachen Fasern führen.“ Diese Erklärung ist sinngemäß auch auf etwa im Bereich der recht starren Lendenwirbelsäule gelegene Striae anzuwenden, aber je weiter nach abwärts gelegen, um so mehr mechanische Beanspruchung der Haut liegt vor. Trotzdem wir gern zugeben wollen, daß die mechanische Beanspruchung die Striae auslösen kann, so sind diese doch niemals als rein paratypisch bedingte Erkrankungsform aufzufassen. Es ist vielmehr, wie u. a. *Jadassohn* hervorgehoben hat, für die Striae eine besondere Disposition in Rechnung zu ziehen.

Wir setzen also die Rückenaffektion *den Striae gleich* und bezeichnen sie, wie ja auch *Hübners* Erklärung durchblicken läßt, welcher zweimal von der angeborenen Zerreißlichkeit der elastischen Fasern spricht, als *idiodispositionelle* Hauterkrankung. *Leven* hielt ja seinen Fall für idiotypisch bedingt. Entsprechend unseren Beobachtungen möchten wir der Rückenaffektion die Bezeichnung *Naevus* folgerichtig *nicht* beilegen, da man im klassischen Nävus das Beispiel einer idiotypisch bedingten Hauterkrankung zu sehen gewöhnt ist. Aber wir geraten selbst in ein Dilemma, wenn wir nach starrem Schema rubrizieren wollen. Denken wir nur an die Fälle, in denen die beiden Brüder gleichzeitig an Lipomatose leiden. Der Erbgang der Fettgeschwülste ist wenig erforscht. *Blaschko* hat in einer Familie mehrere Fälle gesehen, interessanterweise ebenfalls auf das männliche Geschlecht beschränkt. *Siemens* sagt bei der Besprechung *idiotypisch* bedingter Hautkrankheiten, es seien einzelne Stammbäume anscheinender, wenn auch nicht regelmäßiger Dominanz von den Lipomen veröffentlicht. Es genüge hier die Feststellung, daß die Lipome als idiotypische Form gelten. Weiter: Fall 2 ist kombiniert mit einer Spina bifida, die wie die Hasenscharte als „echte Hemmungsmißbildung“ alten Stils gewiß den endogenen, idiotypisch bedingten Krankheiten zuzurechnen ist. Sind wir also an Hand unserer Fälle durchaus im Recht, die von *Leven* beschriebene Affektion im Gegensatz zu ihm als *idiodispositionelle* Erkrankung zu bezeichnen, so stimmt uns doch die Vergesellschaftung mit den als idiotypisch bekannten Bildern einigermaßen nachdenklich. Wir wollen ja auch der Natur auf ihrem Wege nur folgen, nicht ihr Gewalt antun, und deshalb klammern wir uns auch hier nicht an das nur

unserem Verständnis dienende Schema, sagen vielmehr: die Affektion der Rückenhaut ist wie die Striae distensae eine offenbar idiodispositionelle Hauterkrankung. Da sie aber unter den angeführten Fällen mehrfach mit unzweifelhaft idiotypischen Bildern kombiniert war, ist es notwendig, wie überall auch hier fließende Übergänge anzunehmen. Damit würden wir uns theoretisch der *Leven*schen Schlußfolgerung: Nävus nähern. Aber praktisch lehnen wir den Namen ab, da uns der Begriff zu weit gefaßt erschiene. Wie sehr solche lehrreichen Übergänge, deren Erklärung uns nur die Erbforschung wird geben können, heute noch das Verständnis erschweren, wird u. a. ja auch am Beispiel des Morbus Darier offensichtlich, bei dem ein besonders komplizierter Erbgang angenommen wird. *Wir* bezeichneten ihn s. Z. als kongenital bedingte, exquisit vererbbare, in den Pubertätsjahren manifest werdende Hautkrankheit, und *Bettmann* nennt ihn eine nävoide Genodermatose. Hier wird die Erbforschung durch die Klärung der Vererbungsvorgänge das letzte Wort haben. Auch die Striae distensae und ihre am Rücken lokalisierte Abart werden wie der Darier in den Wachstumsjahren manifest.

Leven schloß seinen Vortrag über Krankheit und Vererbung mit den Worten, daß noch ein großes Feld der Betätigung frei sei, seitdem sich die Vererbungsforschung der dermatologischen Krankheitsbilder angenommen hat. Mögen an ihrem kleinen Teile vorliegende Beobachtungen und Gedanken über die von jenem Autor beschriebene Affektion zu ihrem *richtigen Verständnis* und damit zur kausalen Erfassung der Striae der Haut beitragen. Wir glauben gezeigt zu haben, daß die besagte und nicht allgemein bekannte Streifenbildung des unteren Rückens eine nur durch die Lokalisation unterschiedene Form der *Striae distensae* darstellt, ihre gemeinsame Ursache in der ererbten Hautdegeneration zu suchen ist und mechanischen oder anderen paratypischen Momenten eine nur auslösende Rolle zukommt. Den speziellen Erbgang der Striae muß weitere Forschung an großem Material erschließen, durch Verfolgung zahlreicher Stammbäume wird auch Klarheit bezüglich der uns infolge der Kombination mit anderen Bildern aufgefallenen Übergänge vom Typ der idiotypischen zur idiodispositionellen Form geschaffen werden können.

Literatur.

Bettmann, Über die Poikilodermia atrophicans vascularis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**. — *Baur, Fischer, Lenz*, Menschliche Erblichkeitslehre. J. F. Lehmanns Verlag 1921. — *Darier-Jadassohn*, Grundriß der Dermatologie 1913. — *Jadassohn*, In Ebstein-Schwalbe, Lehrbuch der inneren Medizin. — *Jesionek*, Biologie der gesunden und kranken Haut. 1916. — *Leven*, Krankheit und Vererbung. Dermatol. Wochenschr. 1922, Nr. 28. — *Leven*, Naevus linearis atrophicus et depigmentosus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, Heft 3. 1922. — *Lippert*, Über den Morbus Darier. Dermatol. Zeitschr. **35**. 1921. — *Siemens, H. W.*, Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungslehre. Springer 1921. — *Siemens, H. W.*, Die spezielle Vererbungspathologie der Haut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **238**, Heft 2.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik und -poliklinik zu München [Vorstand: Prof. Dr. *L. Ritter v. Zumbusch*].)

Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. V.

Atherom, — zugleich ein Beitrag zur Klinik der Epidermoide und der Follikularcysten.

Von

Hermann Werner Siemens.

(*Eingegangen am 19. März 1923.*)

Über die Erblichkeit der Atherome ist wenig bekannt. In den dermatologischen Lehrbüchern findet man nur kurz angegeben, daß die multiplen Atherome „auch familiär" auftreten können (*Darier-Jadassohn*), daß eine erbliche Anlage zur Atherombildung nicht selten beobachtet sei (*Joseph*) u. dgl. Öfters findet man aber gar keine Angabe über die Erblichkeit, woraus sich schließen läßt, daß ihre Bedeutung nicht hoch angeschlagen wird. Von manchen neueren Autoren wird die Erblichkeit der Atherome sogar direkt in Abrede gestellt (z. B. *Ribbert*). Sieht man dagegen die älteren, von Chirurgen und pathologischen Anatomen verfaßten Atheromarbeiten durch, so bemerkt man, daß damals ein erheblich größeres Gewicht auf die Erblichkeit gelegt wurde. Sehr viele ältere Autoren betonen, daß eine besondere erbliche Anlage zur Entstehung der Balggeschwülste vorzuliegen scheine, so z. B. *Abernethy*, *Meckel*, *Benedikt*, *Bruns*, *Hartmann*, *Richter*, *Heinecke*, *Lücke*, *Foerster*. *Paget* geht sogar so weit, zu behaupten, die Atherome seien „certainly more commonly hereditary than are any forms of cancer". „Perhaps in the majority (!) of cases, the bearers of these (epidermal cysts) have known one or more members of their family similary endowed." Konkrete Beispiele führen aber nur verhältnismäßig wenige Autoren an, und auch dann handelt es sich meist nur um ein paar Familienmitglieder, die gleichzeitig behaftet sind. Auch *Paget* zählt, ebenso wie *Hartmann*, nur wenige erbliche Fälle auf, darunter einen, in dem Mutter und 3 Töchter behaftet waren. Je ein weiteres kurzes Beispiel fand ich bei *Cooper*, bei *Zeis* (Sohn und Tochter, sowie Mutter und Brüder der Patientin behaftet), bei *v. Walther*, *Franke* (Mutter und Tochter), *Boyer* (Großvater, Mutter, Tochter und Sohn) und *Török* (Vater und 2 Kinder). In neuerer Zeit stoßen wir dann auch auf vereinzelte ausführlichere Angaben über familiäres Auftreten der Atheromatose.

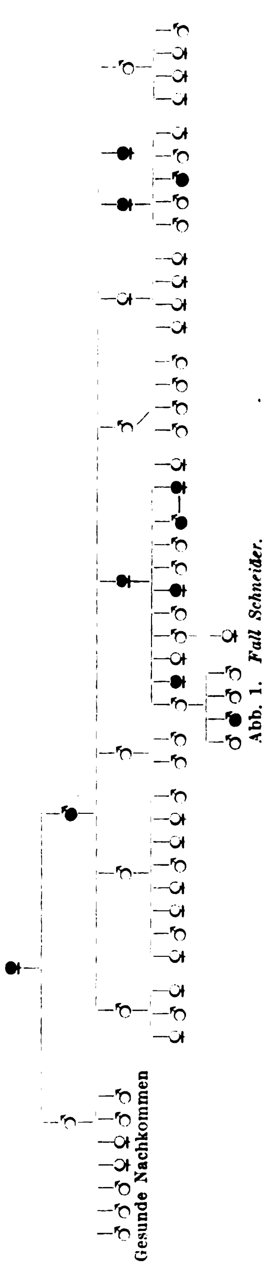


Abb. 1. *Fall Schneider.*

Schneider gibt eine Descendenztafel seiner eigenen Familie; es sind in 5 Generationen 11 Personen behaftet (Abb. 1). Einmal tritt ein Mann als Konduktor auf. Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden beträgt in den betreffenden Geschwisterschaften 10 : 21. Das Geschlechtsverhältnis unter den Behafteten ist 4 ♂ : 7 ♀. Die Zahlen sind so typisch, daß sie trotz ihrer Kleinheit den Schluß auf unregelmäßige Dominanz sehr wahrscheinlich machen. Auf das Überwiegen der Weiber darf man bei solchen kleinen Zahlen natürlich nichts geben. Über das klinische Bild der Atheromatose in *Schneiders* Falle liegen keine näheren Angaben vor, nicht einmal über die Lokalisation und die doch wohl anzunehmende Multiplizität der Tumoren. — Auch in dem Fall von *A. W. Bauer* sind die klinischen Angaben nur flüchtig. Es handelt sich hier um eine Nagelanomalie, die der Verfasser als Leukonychia totalis bezeichnet, und die sich durch 4 Generationen vererbt (Abb. 2). Es wird angegeben, daß alle Behafteten mit Ausnahme von zweien gleichzeitig multiple Atherome der Kopfhaut besessen haben. Überspringen kommt hier nicht vor. Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden beläuft sich auf 16 ⚥ : 9 ⚥. Das Geschlechtsverhältnis unter den Behafteten beträgt 10 ♂ : 7 ♀. Die Dominanz erscheint hier also viel regelmäßiger als in dem Falle *Schneiders*; die Zahl der Behafteten ist sehr hoch. Allerdings gestattet dieser Fall keinerlei Schlußfolgerung auf das erbliche Verhalten der Atherome im allgemeinen. Denn es ist nicht unwahrscheinlich, daß hier, wo es sich um eine sonst nicht beobachtete Kombination mit einer Nagelanomalie handelt, ätiologisch etwas ganz anderes vorliegt als in den gewöhnlichen Fällen von Atheromatose. — Gleichfalls in klinischer Beziehung abnorm ist der familiäre Atheromfall, den *Borelius* veröffentlichte. Ob hier überhaupt ein genauer Stammbaum publiziert ist, kann ich nicht sagen, da mir das Original nicht zugänglich war. In dem Falle von *Borelius* waren außer dem Pat. Mutter, Tante und Großmutter behaftet. Das Ungewöhnliche dieses Falles besteht darin, daß die Atherome in dieser Familie „durchgehend" eine Neigung zu maligner Entartung gezeigt haben sollen, die ja bei Atheromen sonst äußerst selten ist. Auch der Fall von *Borelius* läßt deshalb nicht ohne weiteres eine Verallgemeinerung zu und ist folglich ebensowenig wie der Fall von *Bauer* geeignet, uns über das erbliche Verhalten der Atherome im allgemeinen Aufschluß zu geben.

Was bisher über die Erblichkeit multipler Atherome bekanntgeworden ist, waren also meist nur Behauptungen allgemeiner Natur über gelegentlich beobachtetes familiäres Auftreten. Tatsächliche Unter-

lagen für die Beurteilung der Erblichkeit des Atheroms liegen in der Literatur so gut wie nicht vor: wenn wir von einigen flüchtigen Angaben älterer Autoren absehen, steht uns allein der Fall von *Schneider* zur Verfügung (die Fälle von *Bauer* und *Borelius* sind atypisch), in dem aber jede klinische Charakterisierung des Leidens fehlt.

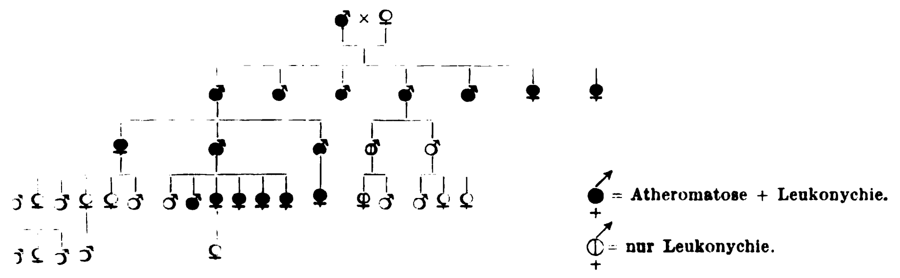


Abb. 2. *Fall Bauer.*

Auf Grund dieser Unterlagen mußte ich, wie wohl jeder andere, den Eindruck gewinnen, daß bei den typischen multiplen Atheromen Erblichkeit vorkommt, daß sie aber — im Gegensatz zu der alten Behauptung *Pagets* — relativ selten ist. Um so mehr überraschte es mich, daß die 5 ersten Atheromfälle, bei denen ich eine genaue Familienanamnese erhob, sämtlich positiv waren. Die Fälle stammen mit Ausnahme des letzten aus meinem Breslauer Bekanntenkreis.

Fall 1. Mann in mittleren Jahren. 1 Atherom auf dem Scheitel. Vater 2 Atherome auf dem Kopf, Mutter und 6 Brüder frei.

Fall 2. Kollege. Solitäres Atherom auf der Mitte des Scheitels. Angeblich gleichfalls solitäres Atherom bei der Mutter und bei einem Bruder, 8 weitere Geschwister angeblich frei. Großeltern?

Fall 3. Mann in mittleren Jahren. 3 Atherome auf der behaarten Kopfhaut, Vater gleichfalls behaftet. Übrige Verwandte?

Fall 4. Hier wurde die Atheromatose bei 11 Personen in 4 Generationen hintereinander angetroffen (Abb. 3). Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden beträgt in den verwertbaren Geschwisterschaften 7 ● : 6 ○ ; Konduktoren wurden nicht beobachtet. Das Geschlechtsverhältnis unter den Behafteten

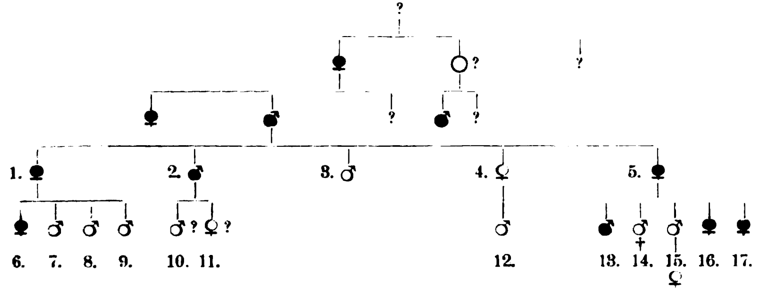


Abb. 3. *Fall 4.*

ist 4 ♂ : 7 ♀, also genau wie im Falle *Schneiders*. Im einzelnen konnte ich noch folgende Angaben erhalten:

ad 1. 4—5 Atherome auf dem behaarten Kopf.

ad 2. 2—3 Atherome auf dem behaarten Kopf.

ad 5. Sehr zahlreiche Atherome auf dem behaarten Kopf, oft chirurgisch behandelt; einmal wurden in einer Sitzung 9 Stück entfernt.

ad 8. 36 Jahre alt.

ad 12. 31 Jahre alt.

ad 13. Ca. 4—5 Atherome auf dem behaarten Kopf; mehrere wurden chirurgisch entfernt.

ad 14. Im Alter von 6 Jahren gestorben.

ad 16. 3 Atherome auf dem behaarten Kopf chirurgisch entfernt; danach 2 neue aufgetreten. Beginn der Erscheinungen mit 16 Jahren.

ad 17. 2 Atherome auf dem behaarten Kopf chirurgisch entfernt; danach 3 neue aufgetreten. Beginn des Leidens mit 14 Jahren. Proband.

Fall 5. Arztensfrau. Behaftet waren außer ihr selbst ihr Großvater und ihre Tochter. Zahlreiche Geschwister, Onkel und Tanten waren frei (Abb. 4.). Der

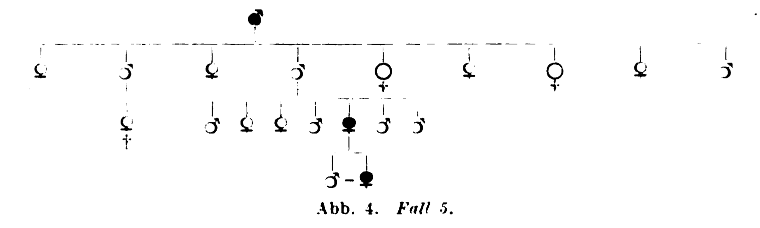


Abb. 4. *Fall 5.*

Vater der Pat. war ein Konduktor, 2 seiner Geschwister starben sehr jung. Seine einzige Nichte starb im Alter von 18 Jahren. Die Kinder der Probandin sind Zwillinge, zur Zeit 9 Jahre alt. Das Mädchen bekam im Alter von 7 Jahren ein Atherom mitten auf der Stirn, das von ihrem Vater operiert wurde. Die Probandin hatte bis jetzt 5 Atherome auf der Haut des behaarten Kopfes; das erste wurde im Alter von 20 Jahren bemerkt; 3 Stück wurden (in 2 Sitzungen) chirurgisch entfernt. Der Großvater der Probandin hatte „sehr viele Atherome" auf der behaarten Kopfhaut, die er sich, wenn sie zu groß wurden, selbst mit dem Rasiermesser aufschnitt.

Das Verhältnis der Kranken zu den Gesunden beträgt in dieser Familie 2 ⚥ : 14 ⚥, das Verhältnis der Geschlechter unter den Behafteten 1 ♂ : 2 ♀.

Betrachtet man diese Beobachtungen zusammen mit dem Falle *Schneiders* und den spärlichen Angaben der älteren Literatur, so gewinnt man den Eindruck, daß sich die bisherigen Erfahrungen nur dann unter einem einheitlichen Gesichtspunkt auffassen lassen, wenn man die Annahme macht, daß ihnen eine *unregelmäßig dominante Erbanlage* zugrunde liegt. Wie *häufig* aber eine solche Erblichkeit bei Atheromen gefunden wird, *welche Rolle also die Erblichkeit allgemein in der Ätiologie der Atherome spielt*, darüber läßt sich nach dem bisherigen Material überhaupt nichts aussagen. Ich versuchte deshalb diese Frage zu klären, indem ich mir die Adressen einer größeren Anzahl Atheromoperierter

verschaffte und bei ihnen Familienanamnesen erhob. Zum Aufsuchen der Fälle standen uns die Hauptbücher der dermatologischen und chirurgischen Abteilung der Poliklinik, sowie die der chirurgischen Klinik zur Verfügung. Auf diese Weise gelang es mir, mit Unterstützung von Herrn Zahnarzt Dr. *Robert Wehr*, der das Material auch zu einer Doktordissertation verarbeitete, 109 Fälle von Atheromerkrankten nachzuuntersuchen.

Von diesen 109 Fällen waren 34 familiär, 75 nichtfamiliär. Diese Zahlen besagen wenig. Denn unter der Diagnose Atherom werden Bildungen operiert, die sehr verschiedener Genese sind, nämlich die durch Abschnürung von Epidermisteilen entstandenen Epidermoide (*Heschl*, *Franke*) einerseits, die durch Retention im Ausführungsgang eines Haarbalgs sich bildenden *Follikularcysten* andererseits. „Atherom" ist also ein alter, sich an ein sekundäres Produkt anknüpfender Name, der wissenschaftlich keine Existenzberechtigung hat. Er wird sich aber schwer ausmerzen lassen, solange die Differentialdiagnose zwischen Epidermoiden („echten" Atheromen) und Follikelcysten („falschen" Atheromen) im einzelnen Falle nicht selten so schwierig ist, daß nach einem die beiden wesensverschiedenen Leiden zusammenfassenden Wort gleichsam ein Bedürfnis besteht. Für uns war eine Differentialdiagnose in vielen Fällen auch deshalb unmöglich, weil wir sehr oft keine „Atherome", sondern nur noch die Operationsnarben von solchen zu Gesicht bekamen. Die obigen Zahlen über das familiäre Auftreten würden also nur dann repräsentativ sein, wenn Erblichkeit bei Epidermoiden und Follikelcysten mit gleicher Häufigkeit vorkämen. Das aber ist bei ihrem Wesen nach so verschiedenen Bildungen natürlich von vornherein nicht anzunehmen.

Wir müssen deshalb versuchen, in unserem Material die Epidermoide und die Follikelcysten wenigstens annäherungsweise voneinander zu sondern. Zu diesem Zweck müssen wir vor allen Dingen feststellen, ob die familiären Fälle klinische Besonderheiten zeigen, durch die sie sich von dem Gros der anderen Fälle unterscheiden.

Ich untersuchte zuerst die *Lokalisation*. In den 34 familiären Fällen (vgl. Tabelle 1) ist 30 mal ausschließlich die Haut des behaarten Kopfes betroffen. In 2 Fällen sind gleichzeitig behaarter Kopf und Wange – Nasenseite bzw. Wange (lateral vom Mundwinkel) befallen (Fall 63 und 85), in 2 weiteren Fällen saß ein einzelner Tumor vor dem rechten Ohr bzw. neben dem rechten äußeren Augenwinkel (Fall 24 und 57). Von den 75 nichtfamiliären Fällen war nur 28 mal ausschließlich der behaarte Kopf betroffen, in 2 Fällen war Kopf und Unterkiefer bzw. Kopf und Augenbrauengegend befallen. Die Lokalisation in den übrigen 45 Fällen ist aus Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle

Fall	Alter und Geschlecht	I. wievielten Lebensjahr bemerkt	Besonderheiten des Befundes	Geschwister
6	49 j. ♀	ca. 20	2 haselnußgroße Tumoren	♀ ♂ ●♀ ●♀(P) ♀ ●♂ ♀
8	50 j. ♂	ca. 33	—	●♀ ♂ ●♂(P) ●♂
11	44 j. ♂	ca. 20	—	♂ ♂ ♀ ●♂ ♂ ♀
12	43 j. ♂	ca. 38	3 Tumoren entfernt, noch 1 erbsengroßer vorhanden	♀ ♂ ●♂ ♂
15	52 j. ♀	45	1 hühnerei-, 2 erbsengroße Tumoren entfernt; 1 erbsengroßer vorhanden	♀ ♂ ♂ ♀ ●♀(P) ●♀
20	50 j. ♂	ca. 30	Erst 7, später 4 Tumoren entfernt; noch 1 erbsen- und 1 kirschgroßer vorhanden. Hoden frei	♀ ●♀ ●♂ ♀ ●♂(P)
24	48 j. ♂	42	1 haselnußgroßer Tumor vor dem rechten Ohr	♂ ♂ ●♂
33	44 j. ♂	ca. 23	1 taubenei-, 1 linsengroßer Tumor entfernt; 1 erbsengroßer vorhanden. Hoden frei	♂ ♀ ●♂
34	50 j. ♂	ca. 25	2 Tumoren entfernt, 2 erbsengroße vorhanden	♂ ♂ ♀ ♀ ●♀ ●♂(P) ♂ ♀ ●♂ ♀ ♀ ♂
36	59 j. ♀	angeboren	Fast hühnereigroßer Tumor entfernt; neben der Narbe 1 erbsengroßer subcutaner runder verschieblicher Tumor	♀ ♂ ●♀ ♀
38	42 j. ♀	ca. 10	1 taubeneigroßer Tumor entfernt, 6 erbsengroße vorhanden	♀ ♂ ♂ ●♂ ●♀(P) ♀ ♂ ●♀ ♀
41	44 j. ♀	ca. 34	1 taubenei- und 1 haselnußgroßer Tumor entfernt	●♂ ●♀ ●♀ ●♀(P) ♂†31 ●♀
42	44 j. ♀	ca. 20	1 hühnereigroßer Tumor operiert, ein anderer aufgekratzt, 2 fast kirschgroße vorhanden	♂ ♀ ●♀ ♀ ♂
44	30 j. ♂	28	—	●♂ ♀ ♀ ♂ ♂
53	28 j. ♂	24	1 haselnußgroßer Tumor entfernt. Hoden frei	●♂ ♂
56	44 j. ♂	25	Erst 5 erbsen- bis haselnußgroße Tumoren, später 1 haselnußgroßer entfernt, der mehrmals aufgegangen war, 2 erbsengroße vorhanden. Hoden fre	●♂ ♀ ♂ ♂ ♀ ♀
57	27 j. ♂	20	1 fast haselnußgroßer Tumor neben dem rechten äußeren Augenwinkel. Hoden frei	♀ ♂ ♀ ♀ ♀ ♂ ♀ ●♂

[1]) Um Raum zu sparen, wurden *nur die familiären Fälle* aufgenommen. Die Lokali- des Probanden innerhalb der Geschwisterreihe ist in Fall 6—15 unbekannt.

I.[1])

Eltern	Kinder	Bemerkungen
♂ × ♀	—	Schwester 2, Bruder 1, Vater 3 Tumoren; als „Familienerbstück" bekannt
♂ × ♀		Schwester hat 2 Tumoren entfernen lassen, Bruder hat 1 Tumor. Eine Schwester der Mutter soll an der Backe ein Atherom gehabt haben
♂ × **♀**	—	Mutter hatte 5—6 Tumoren, die vor 1 Jahr infolge Gesichtsrose vereitert und verschwunden sein sollen
♂ × ♀	-	Vater der Mutter hat mehrere Tumoren wegnehmen lassen. 2 Brüder der Mutter mit je mehreren Tumoren behaftet, 3 oder 4 Schwestern der Mutter unbekannt
♂ × ♀	♀ ♂ ♂ ♀ 27 14	Die jüngere Schwester hat 2 Tumoren
♂ × **♀**	♀ ♂ 29 21	Schwester mehrere Tumoren, Bruder einen hühnereigroßen hinter dem r. Ohr. Mutter 2 Tumoren: einer entfernt, der andere vereiterte. Großeltern unbekannt
♂ × ♀	♀ ♀ 22 21	Vater (†) war angeblich an der gleichen Stelle behaftet
♂ × ♀ ?	♂ ♀ 9 5	Vater früh †. Der Halbbruder (vom gleichen Vater) hat eine atherombehaftete Tochter und 4 oder 5 nichtbehaftete Kinder
♂ × **♀**	—	Die Angaben über die nichtbehafteten Geschwister unsicher, da Pat. seit 28 Jahren von Hause fort ist. Als „Familienkrankheit" bekannt
♂ × **♀**	♂ ♂ ♀ ♀ 34 20	Tumor der Mutter kirschgroß; Eltern der Mutter waren angeblich frei
♂ × **♀**	♂ ♂ ♀ ♀ ♀ ♀ 15 5	Ob 6 Geschwister wirklich frei waren, ist nicht sicher. Bruder 2 Tumoren. Großeltern unbekannt
♂ × **♀**	♀ ♀ ♀ 23 10	Die 75 j. Mutter 1 faustgroßen Tumor, hatte auch mehrere kleine, die angeblich spontan verschwanden. Dem Bruder wurden 3, der einen Schwester 1 oder 2 Tumoren entfernt; die andere Schwester hat 1, die dritte 8 Tumoren. Soll bei allen zwischen 20. und 35. Lebensjahr aufgetreten sein. Großeltern unbekannt. Der Chirurg stellte die Vermutung der Patientin, daß ein erbliches Leiden vorliege, energisch in Abrede
♂ × ♀	—	Mutter des Vaters 1 taubeneigroßen Tumor auf der Mitte des Scheitels. Die einzige Schwester des Vaters fraglich. Vater 68 j. †
♂ × **♀**	♂ ♀ 6 2	Mutter 8 Tumoren, Mutter der Mutter mehrere; Bruder und Schwester der Mutter frei
♂ × ♀	—	Schwester der Mutter hühnereigroßen Tumor; die beiden Brüder der Mutter frei. Großeltern unbekanut
♂ × ♀	♂ 18	Eine Schwester des Vaters 2 Tumoren, die 5 anderen Geschwister und Großeltern unbekannt
♂ × **♀**	-	Mutter 1 taubeneigroßen Tumor auf behaartem Kopf

sation ist — wenn nicht anders angegeben — stets der behaarte Kopf. Die Stellung

Tabelle

Fall	Alter und Geschlecht	I. wievielten Lebensjahr bemerkt	Besonderheiten des Befundes	Geschwister
61	68 j. ♂	ca. 22	2 taubeneigroße Tumoren entfernt. Hoden frei	♂ ♀ ●♂-♂ ?
62	35 j. ♂	32	Haselnußgroßer Tumor entfernt, 2 erbsengroße vorhanden. Hoden frei	♀ ♀ ♂ ♀ ♀ ●♂
63	62 j. ♂	ca. 50	4 kirschgroße Tumoren entfernt, davon 1 auf der Wange, 1 an der Nasenseite; 2 erbsengroße vorhanden	♂ ? ●♂ ♂ ?
67	42 j. ♂	ca. 32	2 haselnußgroße Tumoren entfernt. Hoden frei	♂ ♀ ♂ ●♂ ♂ ♂
68	65 j. ♂	28	1 hühnerei- und 1 taubeneigroßer Tumor entfernt. Hoden frei	♀ ♂ ●♂
73	49 j. ♂	29	1 taubenei- und 1 walnußgroßer Tumor entfernt	●♂ ♀ ♂ ●♀ ♀ ♂ ♂ ♀
74	43 j. ♂	ca. 35	Haselnußgroßer Tumor entfernt, halbersengroßer vorhanden. Hoden frei	♀ ♀ ●♂
78	44 j. ♂	34	2 haselnußgroße Tumoren entfernt, 1 erbsengroßer vorhanden. Hoden frei	♀ ♂ † 48 ●♀ ●♀ ♂ ●♂
80	42 j. ♂	ca. 17	2 walnußgroße Tumoren entfernt. Hoden frei	♂ † 38 ♀ ♂ † 35 ●♂
84	56 j. ♂	ca. 10	Fast taubeneigroßer Tumor entfernt. Hoden frei	♂ ♂ † 45 ●♂ ♀ ♀
85	41 j. ♂	ca. 28	Haselnußgroßer Tumor 3 cm seitlich vom l. Mundwinkel entfernt, jetzt kirschgroßes Rezidiv in der Narbe; ein gleicher Tumor vor 10 Jahren auch neben dem r. Mundwinkel exstirpiert. 2 erbsengroße Tumoren auf behaartem Kopf. Hoden frei	●♂ P ●♂ ?
87	58 j. ♂	52	Gut haselnußgroßer Tumor entfernt. Hoden frei	●♂ ♀ ♀ ♀
90	56 j. ♂	ca. 50	Walnußgroßer Tumor entfernt, haselnußgroßer vorhanden. Hoden frei	♀ ♂ ♂ ♀ ●♂
107	58 j. ♀	30	3 bis taubeneigroße Tumoren entfernt	♀ ♀ ♂ ●♀ ♂ ♂ ♂
109	63 j. ♀	ca. 42	4 bis taubeneigroße Tumoren entfernt, 2 erbsengroße vorhanden, der eine davon in einer Narbe	♀ ♂ ●♀ ♀ ♂ ♀ ♀ ♀
110	67 j. ♀	ca. 15	4 bis walnußgroße Tumoren entfernt	♂ ●♀ ♀ ♂ ♀
112	39 j. ♀	ca. 30	1 Tumor aufgegangen, 2 walnußgroße entfernt, 1 erbsengroßer vorhanden	♂ ●♀

1 (Fortsetzung).

Eltern	Kinder	Bemerkungen
●♂ × ♀	♂ ♂ ♀ ♀ ♀ ♀ † † 37 10	Vater hat 1 walnußgroßen Tumor entfernen lassen
●♂ × ♀	—	Vater hatte 1 Tumor. Großeltern unbekannt
♂ × ♀ ? ?	♀ ♂ ●♂ 30 25	Sohn mehrere kleine Tumoren
♂ × ♀	♀ 12	Vater der Mutter hatte 3 Tumoren
♂ × ●♀	♂ ♂ ♀ ♂ ♂ ♀ ♀ 40 14	Mutter 1 taubeneigroßen Tumor. Großeltern unbekannt
●♂ × ♀	–	Vater 2 Tumoren
♂ × ●♀	–	Mutter 1 taubeneigroßen Tumor. Halbschwester ist von der gleichen Mutter. Großeltern unbekannt
●♂ × ♀	– –	Vater 1 oder mehrere Tumoren; wahrscheinlich auch 2 Schwestern behaftet. Pat. ist schon lange von Hause fort. Großeltern unbekannt
♂ × ●♀		Mutter hatte 1 taubeneigroßen Tumor. Großeltern unbekannt
♂ × ●♀	♀ ♀ 29 28	Mutter 2 oder 3 bis taubeneigroße Tumoren
♂ × ♀	♂ 12	Bruder soll an der Nackenhaargrenze unterhalb des Haaransatzes einen erbsengroßen Tumor haben
●♂ × ♀	– –	Vater ließ sich 1 walnußgroßen Tumor entfernen
●♂ × ♀	♀ ♀ ♂ 33 27	Vater ließ sich 1 Tumor entfernen. Großeltern unbekannt
●♂ × ♀	♂ ♀ ♂ ♂ ♂ ♀ ♀ 34 18	Vater hatte 4 oder 5 bis hühnereigroße Tumoren, war Gichtiker. Großeltern unbekannt
♂ × ●♀	♂ ♀ ♂ ♀ ♀ ♂ 33 18	Mutter hatte viele Tumoren. Großeltern unbekannt. Zwei von den Schwestern leben in Amerika
♂ × ●♀	♀ 40	Mutter (85 j. †) hatte 1 taubeneigroßen Tumor. Großeltern unbekannt
♂ × ●♀	♂ 12	Mutter hatte 1 taubeneigroßen Tumor

Tabelle 2.

Lokalisation der Tumoren	Fälle
Stirn	2
Augenbrauengegend	3
Schläfe	2
Wange und Nasenseite	7
Ohr und Umgebung	14
Unterkiefergegend	6
Nacken	6
Dazu noch die kombinierten Fälle:	
Wange und Augenbrauengegend	1
Wange und Stirn	1
Ohrläppchen und Unterkiefergegend	2
Unterkiefergegend und Nacken	1

Es ist hieraus ersichtlich, daß bei den erblich bedingten Atheromen gelegentlich auch außerhalb des Bereiches der behaarten Kopfhaut Cysten vorkommen (Stirn, Wange, Schläfe), daß uns aber *der Regel nach* die Lokalisation außerhalb des behaarten Kopfes dazu berechtigt, die betreffenden Cysten von den idiotypisch bedingten Atheromen zu trennen. Von den Prädilektionsstellen nichtfamiliärer Cystenbildungen sei noch besonders die Hinterseite des Ohrläppchens erwähnt, die ich in 6 Fällen (einmal doppelseitig) ergriffen fand.

Was nun die *Zahl der Tumoren* anbetrifft, so fand ich sie bei meinen Fällen in folgender Weise verteilt (Tabelle 3):

Tabelle 3.

Zahl der Tumoren	Familiäre Fälle	Nichtfamiliäre Fälle
1 Tumor	5	52
2 Tumoren	10	11
3 „	4	4
4 „	7	1
5 „	—	4
6 „	2	—
7 „	1	
8 „	1	—
9 „	—	1
12 „	—	2
13 „	1	—

In 3 familiären Fällen war mir die Zahl der Tumoren unbekannt. Mehr als 2 Tumoren fanden sich also in 16 von 31 familiären, dagegen nur in 12 von 75 nichtfamiliären Fällen; von den familiären Fällen sind demnach 84%, von den nichtfamiliären nur 30% multipel. Auch zwischen der Zahl der Tumoren und ihrer idiotypischen Bedingtheit bestehen also

gesetzmäßige Beziehungen. Einzeln auftretende Tumoren lassen nur verhältnismäßig selten erblichen Charakter nachweisen.

Wie sich die Größe der Atherome auf die familiären und nichtfamiliären Fälle verteilt, ist aus Tabelle 4 ersichtlich. Bei 6 familiären und 11 nichtfamiliären Fällen war mir die Größe unbekannt. Man gewinnt den Eindruck, daß große Tumoren unter den familiären Fällen

Tabelle 4.

Größe des jeweils größten Tumors	Familiäre Fälle	Nichtfamiliäre Fälle
erbsengroß	—	7
haselnußgroß	11	21
walnußgroß	4	18
taubeneigroß	8	16
hühnereigroß	4	3

relativ häufiger sind. Taubeneigroß und größer sind von den familiären Fällen 44%, von den nichtfamiliären 29%. Ich möchte aber auf diese Zahlen trotz des allgemein behaupteten Größenunterschieds zwischen Epidermoiden und Follikelcysten kein Gewicht legen. Denn da die nichtfamiliären Fälle viel häufiger an nichtbehaarten Stellen, besonders oft im Gesicht lokalisiert sind, wird bei ihnen schon viel früher der Wunsch nach operativer Behandlung rege werden; das gilt insbesondere auch für die erbsengroßen Tumoren, die (als größter Tumor) bei den familiären Fällen überhaupt nicht angetroffen wurden. In der Tat wird sich doch kaum jemand zur Operation eines erbsengroßen Tumors entschließen, wenn dieser im behaarten Teil des Kopfes sitzt, weil er ja dort durch die Haare verdeckt wird. Daß die Verdeckung der Cysten durch die Haare bei der Zusammensetzung unseres Materials tatsächlich eine Rolle spielt, wird sich noch an der Verteilung auf die Geschlechter erkennen lassen.

Auch in der *Zeit des ersten Auftretens* bestehen gewisse Unterschiede zwischen den familiären und den nichtfamiliären Atheromen (s. Tab. 5). In 2 nichtfamiliären Fällen war mir das Manifestationsalter unbekannt. Die übrigen Fälle zeigen, daß die Atherome in den familiären Fällen

Tabelle 5.

Alter, in dem der Tumor zuerst bemerkt wurde	Familiäre Fälle	Nichtfamiliäre Fälle
0—10 Jahre	3	—
11—20 „	6	10
21—30 „	12	21
31—40 „	7	15
41—50 „	5	18
51—60 „	1	7
61—70 „	—	3

ebenso wie in den nichtfamiliären fast in jedem Alter erstmalig bemerkt werden können. Die Ansicht *Frankes*, daß die Atherome am häufigsten kurz nach der Pubertät entdeckt werden, da „in dieser Zeit das äußere Keimblatt, dem sie ja angehören, in eine neue Phase der Entwicklung tritt“ (Körperhaare!), bewahrheitet sich also an meinen Fällen nicht. Zwischen den familiären und den nichtfamiliären Fällen besteht allerdings insofern ein Unterschied, als zwei von den familiären Fällen schon vor dem 10. Lebensjahr bemerkt wurden (einer davon angeblich angeboren); auch findet sich unter den familiären Fällen nur 1 Patient, der beim Beginn seines Leidens das 50. Lebensjahr überschritten hatte. Besonders in den höchsten Altersstufen scheint die Zahl der nichtfamiliären Fälle relativ zuzunehmen; das höchste Manifestationsalter war bei den familiären Fällen 52, bei den nichtfamilären 65 Jahre. Das erinnert an die Anschauung, daß bei den Follikelcysten die Verstopfung der Hautfollikel mit Hornmassen durch die senile Pityriasis und die senile Atrophie begünstigt werde (*Chiari*). Addiert man die Zahlen für das Alter, in dem das Vorhandensein der Cysten zuerst bemerkt wurde, und dividiert man sodann durch die Zahl der Fälle, so erhält man für die familiären Fälle ein durchschnittliches Manifestationsalter von 28 Jahren, für die nichtfamiliären Fälle ein Alter von 35 Jahren. Vor dem 30. Lebensjahr wurden die Atherome bemerkt in 62% der familiären, in 42% der nichtfamiliären Fälle. Das Manifestationsalter ist also in den familiären Fällen im Durchschnitt offensichtlich ein früheres; doch ist der Unterschied nicht einschneidend genug, um als bequemes Hilfsmittel bei der Differentialdiagnose Verwendung finden zu können.

Es muß als sicher angenommen werden, daß unter den nichtfamiliären Fällen sich auch solche befinden, die gleichfalls erblich bedingt sind. Die für das familiäre Auftreten der Atherome gefundenen Zahlen stellen ja infolge des wechselnden Manifestationstermins und infolge der Mangelhaftigkeit aller Anamnesen sowieso nur *Minimalzahlen* dar. Dadurch aber, daß es uns gelungen ist, klinische Verschiedenheiten zwischen den familiären und den nichtfamiliären Fällen aufzudecken, kommt nur für einen Teil der letzteren die gleiche familiäre Ätiologie in Betracht, nämlich nur für die, welche *klinisch* mit den familiären übereinstimmen. Wenn auch die klinischen Unterschiede nicht so scharf sind, daß wir uns für jeden einzelnen Fall mit Sicherheit entscheiden können, so läßt sich doch die ungefähre Zahl der nichtfamiliären Fälle, die mit den familiären gleiche Ätiologie haben können, mit praktisch ausreichender Genauigkeit bestimmen.

Wie wir gesehen hatten, treten im allgemeinen nur solche Tumoren familiär auf, die auf dem behaarten Kopf lokalisiert und die in der Mehrzahl vorhanden sind. Diese beiden Bedingungen treffen für 17 von den

75 nichtfamiliären Fällen zu. 13 weitere nichtfamiliäre Fälle sind auf dem behaarten Kopf lokalisiert, aber nur in der Einzahl vorhanden; von diesen sind nur 5 mehr als walnußgroß. Auf Grund der klinischen Charakterisierung der familiären Fälle kann man höchstens von den 17 Fällen und von einem kleinen Bruchteil der 13 Fälle annehmen, daß sie mit den familiären wesensgleich sind. Läßt man die 13 Fälle als nichtrubrizierbar überhaupt beiseite, so kann man sagen, daß unser gesamtes Beobachtungsmaterial in zwei klinisch ziemlich scharf voneinander getrennte Gruppen zerfällt, von denen die eine 51 (34 + 17), die andere 45 Fälle enthält. Die Tumoren der 1. Gruppe sind nur ausnahmsweise im Gesicht, sonst stets auf dem behaarten Kopf lokalisiert, sind nur in einem kleinen Bruchteil der Fälle (16%) in der Einzahl vorhanden, sind im Durchschnitt etwas größer und werden im Durchschnitt etwas früher bemerkt als die Tumoren der 2. Gruppe, welche ausnahmslos im Gesicht und Nacken lokalisiert und meist (in 85%) in der Einzahl vorhanden sind. Nach dem, was allgemein über Epidermoide und Follikularcysten bekannt ist, darf wohl angenommen werden, daß es sich bei der 1. Gruppe der Regel nach um Epidermoide, bei der 2. Gruppe um Follikelcysten handelt. Ein exakter Beweis wäre freilich nur mit dem Mikroskop und oft nicht einmal mit dem Mikroskop zu führen, und daher bei der Art unseres Krankenmaterials unmöglich. Es würde aber doch wohl gekünstelt erscheinen, wollte man annehmen, daß die beiden Gruppen, in die unser Material so offensichtlich zerfällt, sich nicht im wesentlichen mit jenen beiden wesensverschiedenen Cystenbildungen decken sollten, die unter der Diagnose Atherom vereinigt werden. Dabei wäre es natürlich denkbar, aber vorläufig unbeweisbar, daß *einzelne* nichterbliche Fälle mit Lokalisation im Gesicht usw. histologisch zu den Epidermoiden gerechnet werden müßten; auch muß die Frage offen bleiben, welcher Gruppe die 13 nichtrubrizierten Fälle angehören; zum größeren Teil wird es sich wohl auch hier um Follikelcysten handeln.

Wir kommen sonach zu dem Schluß, daß die Epidermoide nicht, wie man es oft lesen kann, auf dem behaarten Kopf „und" im Gesicht lokalisiert sind, sondern daß die Lokalisation im Gesicht vollständig zurücktritt. Ja, es scheint mir nicht einmal sicher erwiesen, daß überhaupt Epidermoide im Gesicht (vielleicht mit Ausnahme der Stirn) vorkommen können, denn in den wenigen Fällen unseres Materials, in denen eine solche Lokalisation zu bestehen scheint, könnte es sich ja um Follikularcysten handeln, die rein zufällig bei der gleichen Person oder in der gleichen Familie gehäuft bzw. mit Epidermoiden kombiniert sind. Umgekehrt gilt von den Follikularcysten, daß sie auf dem behaarten Kopf nur relativ selten vorkommen. Einzeltumoren sind unter operationsbedürftigen Fällen bei den Epidermoiden selten, bei den Follikelcysten überwiegend anzutreffen; doch

besteht bei manchen Menschen offenbar auch eine allgemeinere Disposition zur Bildung follikulärer Retentionen (mehrmals mehrere Follikelcysten am Unterkiefer bzw. symmetrisch an beiden Ohrläppchen). Ob echte Atherome auch öfters oder überhaupt am Hoden vorkommen, wie viele Autoren angeben, oder ob es sich hier gewöhnlich nur um Follikelcysten handelt (*Unna*), läßt sich an meinem Material nicht entscheiden; doch spricht die Tatsache, daß ich in 56 daraufhin untersuchten Fällen kein einziges Hodenatherom fand, gegen einen ätiologischen Zusammenhang von Hoden- und Kopfatheromen und folglich dafür, daß die Scrotalatherome zumindest in der Mehrzahl der Fälle Follikelcysten sind. Am Rumpf und an den Extremitäten scheinen ätiologisch mit den Atheromen der Kopfschwarte zusammengehörige Epidermoide gar nicht (oder zum mindesten sehr selten) vorzukommen, da die Frage danach von meinen sämtlichen Patienten verneint wurde.

Den Hauptunterschied zwischen Epidermoiden und Follikularcysten bildet aber die *Erblichkeit*, denn in ihr drückt sich die verschiedene Ätiologie dieser Bildungen aus. Von den 51 Fällen, von denen wir annehmen mußten, daß es sich — wenigstens in der überwiegenden Mehrzahl — um Epidermoide handelt, waren 34 (68%) familiär. In 24 Fällen war gleichzeitig ein Elter befallen (9 mal der Vater, 15 mal die Mutter), darunter 6 Fälle, in denen Geschwister, 1 Fall, in denen die Großmutter mitbefallen waren. In 3 Fällen waren nur Geschwister befallen, in 4 Fällen 1 Großelter (darunter 1 Fall Großelter + Elter und 1 Fall Großelter + Seitenverwandte; also in 3 Fällen Eltern als „Konduktoren"), in 3 Fällen nur Seitenverwandte, in 1 Fall 1 Sohn. Es ergibt sich aus diesen Zahlen ohne weiteres, daß nur ein Erblichkeitsmodus in Frage kommt, der der Dominanz nahesteht. Allerdings haben die 51 Epidermoidpatienten 199 Geschwister und von diesen sind nur 19 behaftet, aber von ihren 99 Kindern ist nur ein einziges befallen. Aus diesen starken Differenzen (Tab. 6) läßt sich ersehen, wie sehr die Angaben

Tabelle 6.

Von 100 Eltern	sind 23 (= 23%)	behaftet,	also 46%	der bei regelmäßiger Dominanz zu erwartenden Fälle
„ 199 Geschwistern	„ 19 (= 10%)	„	„ 20%	
„ 99 Kindern	„ 1 (= 1%)	„	„ 2%	

über das Befallensein der Verwandten von äußeren Momenten, besonders *von dem Alter der Verwandten* abhängig sind. Muß es sich doch schon bei den Eltern um Minimalzahlen handeln, da auch von den Eltern mancher vor der Manifestation der Epidermoide stirbt, und da das Vorhandensein der Epidermoide bei den Eltern den Kindern vielfach nicht bekannt ist[1]). Bei den Geschwistern liegen die Verhältnisse

[1]) Ein Pat. kam z. B. vor kurzem noch einmal zu mir, da er mir eine falsche Angabe gemacht habe. Er habe bei dem letzten Familienfest zu seiner großen Überraschung gesehen, daß seine Mutter gleichfalls Atherome habe.

aber noch viel ungünstiger, da die Geschwister relativ jünger sind, und da die Patienten einer großstädtischen Poliklinik sehr oft nur einen Teil ihrer Geschwister näher kennen, recht häufig sogar die Zahl der lebenden Geschwister nicht genau angeben können. Die Zahlen lehren uns daher, daß die Dominanz der Epidermoide unregelmäßig ist, daß die Manifestation bei den Behafteten ausbleiben kann, daß dies aber bei denen, die nicht im jugendlichen Alter sterben (nach den Befunden an den Eltern zu urteilen), noch nicht einmal in der Hälfte der Fälle eintritt. Die Epidermoide manifestieren sich also schätzungsweise bei etwa $^{2}/_{3}$ der mit der krankhaften Erbanlage Behafteten.

Es sei noch erwähnt, daß in 2 Fällen, in denen die Mutter (die einmal behaftet, das andere Mal gleich dem Vater frei war) zweimal geheiratet hatte, sowohl Voll- als Halbgeschwister frei waren.

Unsere Beobachtungen zeigen, daß Erblichkeit bei Epidermoiden nicht nur gelegentlich angetroffen wird, sondern daß sie *geradezu die Regel* ist. Ja, unsere Befunde machen es sogar wahrscheinlich, daß in *jedem* Fall von typischem Epidermoid die entscheidende Ursache in den Erbanlagen zu suchen ist, denn die Tatsache, daß wir in einer *Minderzahl* klinisch typischer Fälle familiäres Auftreten vermißten, kann durch den späten Manifestationstermin, durch die Unregelmäßigkeit der Manifestation überhaupt und durch die notorische Unvollständigkeit der Anamnesen allein schon genügend erklärt werden.

Meine Untersuchungen zeigen aber nicht nur die *überwiegende* Bedeutung der Erblichkeit für die Epidermoide, sie zeigen auch, daß bei den Follikularcysten die idiotypische Ätiologie offenbar keine Rolle spielt. Die paar Fälle, in denen bei einem klinischen Bild, das mehr für Follikelcysten sprechen würde, Familiarität festgestellt werden konnte, treten vollkommen zurück, so daß sich hier ein rein zufälliges Zusammentreffen von Follikularcysten oder von atypischen Epidermoiden bei mehreren Familienmitgliedern nicht ausschließen läßt.

Andererseits dürfen wir nicht so weit gehen, die Bedeutung der Erbanlagen für die Entstehung der Follikelcysten überhaupt völlig zu leugnen. Vor allem ist eine, allerdings klinisch von unseren Fällen stark abweichende Form von Follikularcysten beschrieben, die in 2 von 5 Fällen (*Pringle, Bosellini, Günther, Klausner* [2 Fälle]) familiär angetroffen wurde (3 Geschwister bzw. 2 Brüder, Mutter und Großmutter). Die multipel an Stamm und Kopf auftretenden, meist kleinen, etwas durchscheinenden, eine ölige Flüssigkeit enthaltenden Cysten werden als *Steatocystoma multiplex* oder Sebocystomatosis bezeichnet. Aber auch von den *Milien*, die ja als follikuläre Hornperlen den Atheromen nahestehen (*Chiari*) oder gar — was wohl unrichtig ist — ihre Vorstufe bilden sollen (*Virchow*), wird über familiäres Auftreten berichtet (*Jadassohn*), wenngleich es sicher auch milienartige Gebilde gibt,

die nicht idiotypischer Natur sind (z. B. in Narben). Daß bei der Entstehung der *Comedonen*, welche ja als Vorstadien der Follikularcysten aufgefaßt werden (*Ribbentrop*, *Franke*, *Darier*), eine besondere erbliche Disposition in manchen Fällen höchstwahrscheinlich die entscheidende Rolle spielt, hoffe ich in einer späteren Arbeit zeigen zu können. Übrigens wurde auch von der Neigung zu *Furunculose* behauptet, daß sie zuweilen durch mehrere Generationen erblich sei (*Sommer*), doch wird man solchen Angaben gegenüber sehr vorsichtig sein müssen.

Es läßt sich also nicht ausschließen, daß auch bei der Entstehung der gewöhnlichen Follikularcysten die Erbanlagen *gelegentlich* eine entscheidende Rolle spielen, doch liegt Beweismaterial hierfür in keiner Weise vor. Die „echten" und die „falschen" Atherome unterscheiden sich folglich nicht nur durch ihre formale, sondern in ebenso einschneidender Weise durch ihre *kausale* Genese. Die ausgesprochene Erblichkeit der Epidermoide gestattet aber die ätiologische Abgrenzung dieser Gebilde auch noch gegenüber einer anderen Cystenform, nämlich gegenüber den *Dermoiden*.

Über die Wesensgleichheit oder die Wesensverschiedenheit von Epidermoiden und Dermoiden ist viel diskutiert worden. Für eine Wesensgleichheit haben sich schon *Paget*, *Förster*, *Weber* und später mit besonderer Energie *Chiari* und *Török* eingesetzt. *Chiari* weist besonders auf die „allmählichen Übergänge" hin, die *histologisch* zwischen beiden Cystenformen bestehen. *Török* erklärt die Epidermoide für „nicht anderes als (einfacher gebaute) Dermoidcysten". „Geschieht der Einschluß der Keime zu einer frühen embryonalen Periode, dann entstehen aus den noch differenzierungsfähigeren Keimen die komplizierter gebauten Dermoide; in späterer Embryonalzeit verlagerte Keime geben immer einfacheren Cysten den Ursprung." Diese Auffassung, nach der der eigentliche Unterschied zwischen Dermoiden und Epidermoiden allein im Zeitpunkt der Entstehung liegt, wird aber durch unsere Beobachtungen hinfällig. Wohl mag es richtig sein, daß die Dermoide im Durchschnitt früher entstehen als die Epidermoide, der wesentlichste Unterschied beider Cystenformen liegt aber nicht hierin, sondern in ihrer *verschiedenen Ätiologie*. Die Epidermoide entstehen durchgehend (oder mindestens in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle) auf Grund einer pathologischen Erbanlage; bei den Dermoiden dagegen ist familiäres Auftreten zwar gelegentlich beobachtet worden, die Seltenheit derartiger Beobachtungen steht jedoch „in keinem Verhältnis zu dem relativ häufigen Vorkommen der Dermoidcysten" und die Frage nach der Heredität der Dermoidcysten ist daher „eher zu verneinen als zu bejahen" (*Koltonski*). Als Grund für eine Trennung der Epidermoide von den Dermoiden brauchen wir deshalb nicht mehr, wie es *Unna* forderte, den Nachweis abzuwarten, daß die Epidermoide

histologisch niemals Follikularbildungen beherbergen, sondern wir können eine solche Trennung schon jetzt auf Grund der ätiologischen Verschiedenheit der beiden Cystenformen aussprechen. Würde doch die Annahme, daß auch den Dermoiden eine unregelmäßig dominante Erbanlage zugrunde liege, vollkommen aus der Luft gegriffen sein, und die Tatsache, daß familiäres Auftreten bei Dermoiden so gut wie nicht beobachtet worden ist, bildet deshalb ein schlagendes Argument dafür, daß den Epidermoiden neben den Dermoiden ihre Sonderstellung als eigene Krankheitsform gewahrt werden muß. Erst durch diese Erkenntnis gewinnt nunmehr auch der von *Heschl* vorgeschlagene Name *Epidermoid* eine wirkliche Berechtigung.

Chiari hat den Unterschied in den Ansichten der Autoren dahin formuliert, daß die einen die Mehrzahl der Atherome für Epidermoide, die Minderzahl für Follikularcysten halten, während die anderen umgekehrter Meinung sind. Er selbst kam, wie vor ihm schon *Porta*, zu dem Schluß, daß die Epidermoide „den weitaus größten Teil derjenigen ‚Atheromcysten' bilden, welche von den Chirurgen exstirpiert werden". Unser Material scheint jedoch diese Ansicht keinesfalls zu bestätigen, da sich bei unseren Fällen Epidermoide und Follikularcysten annähernd die Wage halten; und hätten wir die Atherome an Rumpf und Extremitäten in unsere Untersuchungen einbezogen, so würde das sicher noch einen Ausschlag zuungunsten der Epidermoide gegeben haben, da ja an diesen Lokalisationsstellen die Follikularcysten offenbar stark überwiegen. Das Vorherrschen der Epidermoide im Material der Operateure begründet *Chiari* durch die geringere Größe der Follikularcysten. Nach unserem Material sind diese Größenunterschiede jedoch nicht von stärkerem Belang und werden in weitem Maße aufgewogen durch die störendere Lokalisation im Gesicht.

Zum Schluß müssen wir noch das *Verhältnis der Geschlechter* unter den von uns beobachteten atheromkranken Personen untersuchen. Es war von vornherein auffallend, daß sich unter unseren 109 Patienten 91 Männer und nur 18 Weiber befanden. Der Verdacht auf eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts bei der Atheromatose lag nahe. Dabei bestand kein ersichtlicher Unterschied zwischen Epidermoiden und Follikelcysten, da unter den 51 Epidermoidfällen 11, unter den 46 Follikularcystenfällen 7 Weiber waren. Ob von den Follikularcysten tatsächlich Weiber soviel seltener befallen werden, kann ich nicht sagen. Bei den Epidermoiden ist die starke Geschlechtsbegrenzung in meinen Fällen aber offenbar eine Folge der Auslese des Materials; denn unter den 63 sekundären, d. h. familienanamnestisch ermittelten Epidermoidfällen befanden sich 26 Männer und 37 Weiber. Das Überwiegen der Männer unter den primär ermittelten Fällen wird also wohl seinen Grund in äußeren Verhältnissen haben, also etwa darin, daß

bei den Weibern die Epidermoide durch das Haar besser verdeckt werden, und daß sich Frauen schwerer zur Operation entschließen.

Ergebnisse.

1. Untersuchungen an 114 Atheromfällen ergaben, daß *Erblichkeit bei Epidermoiden* nicht nur gelegentlich angetroffen wird, sondern geradezu *die Regel bildet.* Familiäres Auftreten wurde bei der Mehrzahl der typischen Epidermoide, nämlich in etwa 68% der Fälle, angetroffen. Es ist anzunehmen, daß in jedem Fall von typischem Epidermoid die entscheidende Ursache im Vorhandensein einer pathologischen Erbanlage gelegen ist.

2. Bei denjenigen Atheromen, die als *Follikularcysten* aufzufassen sind, liegen keine Anhaltspunkte für eine erbliche Genese vor.

3. Der Erblichkeitsmodus der idiotypischen Epidermoide ist der einer *unregelmäßigen Dominanz.* Nach unserem Material scheint sich die krankhafte Erbanlage bei etwa $^2/_3$ der Behafteten zu manifestieren.

4. Wie die Befunde an den sekundär ermittelten Fällen lehren, sind bei den Epidermoiden trotz der scheinbaren Bevorzugung des männlichen Geschlechts *Männer und Weiber in gleichem Maße befallen.*

5. Die idiotypischen Epidermoide unterscheiden sich durch ihre ausgesprochene Erblichkeit nicht nur von den Follikularcysten, sondern auch von den *Dermoiden,* bei denen familiäres Auftreten nur außerordentlich selten beschrieben worden ist. Die Epidermoide sind daher ihrem ätiologischen Wesen nach keine Unterabteilung der Dermoidcysten, sondern durchaus eine selbständige Krankheitsform. Dadurch rechtfertigt sich nunmehr auch der alte Name „Epidermoid".

6. Die *erblichen Epidermoide* sind nur ausnahmsweise im Gesicht und an anderen Teilen des Körpers, dagegen ganz vornehmlich auf dem *behaarten Kopf* lokalisiert; sie werden in der Mehrzahl der Fälle (in etwa 85%) *multipel* angetroffen, sind im Durchschnitt etwas *größer* und werden im Durchschnitt etwas *früher bemerkt* als die übrigen, nichterblichen „Atherome", welche — wenn wir von Stamm und Extremitäten absehen — fast stets im Gesicht und Nacken lokalisiert und meist (in etwa 85% der Fälle) in der Einzahl vorhanden sind.

Literatur.

[1]) *Abernethy,* s. *Franke.* — [2]) *Aschoff,* Cysten. Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. allg. Pathol. **2,** 456. 1895 (1897). — [3]) *Bauer.* Leukonychia totalis. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre **5,** 47. 1919 — [4]) *Benedikt,* Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie und Operationslehre. Breslau 1842. — [5]) *Borelius,* Ein Fall von multiplen Atheromen. Hygiea **75,** Nr. 7. 1913; Lund läkaresällskapets förhandl. Ref. Zentralbl. f. Chirur. 1914, S. 253. — [6]) *Bosellini,* Beitrag zur Lehre von den multiplen follikulären Hautcysten. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **45,** 81. 1898. — [7]) *Boyer,* Abhandl. über d. chirurg. Krankh. **2,** 169. 5. Auf. 1845. —

[8]) *Bruns*, s. *Franke*. — [9]) *Chiari*, Über die Genese der sog. Atheromcysten der Haut und des Unterhautzellgewebes. Zeitschr. f. Heilk. **12**, 189. 1891. — [10]) *Cooper*, Chirurgische Abhandlungen und Versuche. Weimar 1821. — [11]) *Darier-Jadassohn*, Grundriß der Dermatologie. Berlin 1913. — [12]) *Foerster*, Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie. 2. Aufl. Leipzig 1865. — [13]) *Franke*, Über das Atherom, besonders mit Bezug auf seine Entstehung. (Das Epidermoid.) Nebst einem Anhang: Über Hauthörner. Arch. f. klin. Chirurg. **34**, 507. 1887. — [14]) *Franke*, Beiträge zur Geschwulstlehre. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **121**, 444. 1890. — [15]) *Franke*, Über die Epidermoide (sog. Epithelcysten). Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **40**, 197. 1895. — [16]) *Günther*, Über eine besondere Talgdrüsenaffektion (Sebocystomatosis). Dermatol. Wochenschr. **64**, 481. 1917. — [17]) *Hartmann*, Über Balggeschwülste (Atherome). Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **12**, 430. 1857. — [18]) *Heinecke*, v. *Pitha-Billroths* Handb. d. allg. u. spez. Chirurg. Erlangen 1873. — [19]) *Heschl*, Über die Dermoid-Cysten. Prager Vierteljahrsschr. für prakt. Heilk. **4**, 36. 1860, — [20]) *Jadassohn*, s. *Darier*. — [21]) *Joseph*, Die Cysten der Haut. Mraçeks Handb. d. Hautkrankh. **3**, 520. Wien 1904. — [22]) *Klausner*, Über angeborene bzw. hereditäre Cystenbildung im Bereiche der Talgdrüse. Dermatol. Wochenschr. **65**, 711. 1917. — [23]) *Koltonski*, Über Erblichkeit der Ovarial-, besonders der Dermoidcysten. Zeitschr. f. Krebsforsch. **17**, 408. 1920. — [24]) *Lebert*, Beobachtungen und klinische Bemerkungen über Dermoidcysten. Prager Vierteljahrsschr. für d. prakt. Heilk. 4, 25. 1858, — [25]) *Leblanc*, Kyste dermoide trouvé dans le crâne d'un cheval. Journ. de méd vet. 1831. — [26]) *Lücke*, v. *Pitha-Billroths* Handb. d. Chirurg. Erlangen 1865. — [27]) *Meckel*, s. *Franke*. — [28]) *Ostermayer*, Ein seltener Fall regionärer Atheromcystenbildung (Molluscum atheromatosum Kaposi) in der Skrotalhaut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **39**, 353. 1897. — [29]) *Paget*, Lectures on surgical pathology. **2**. London 1853. — [30]) *Paget*, On the hereditary transmission of tendencies to cancerous and other tumors. Med. Times and Gaz. Nr. 373; s. Cannpatts Jahresber. f. 1857, 4, 316. — [31]) *Porta*, Dei tumori folliculari sebacei. Milano 1856; s. Schmidts Jahrb. **96**, 127. — [32]) *Pringle*, A case of peculiar multiple sebaceous cysts (steatocystoma multiplex). Brit. Journ. of dermatol. **11**, 381. 1899. — [33]) *Ribbentrop*, Rusts Magazin **64**, 4. 1845. — [34]) *Ribbert*, s. *Schneider*. — [35]) *Richter*, s. *Blasius*, Handwörterbuch d. ges. Chirurg. u. Augenheilk. **4**. — [36]) *Ruge*, Papilliformes Atherom des Rückens mit zahlreichen Riesenzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **136**, 523. 1894. — [37]) *Schneider*, Über Erblichkeit des Atherom. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 294. — [38]) *Sommer*, Familienforschung und Vererbungslehre. 2. Aufl. Leipzig 1922. — [39]) *Török*, Über die Entstehung der Atheromcysten (Epidermoide Franke) nebst einigen Bemerkungen über Follikularcysten und Doppelcomedonen. Dermatol. Wochenschr. **12**, 437. 1891. — [40]) *Unna*, Histopathologie. Berlin 1894. — [41]) *Virchow*, Über Perlgeschwülste. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 8, 371. 1855. — [42]) *Virchow*, Geschwülste **1**. — [43]) v. *Walther*, Über Balggeschwülste. Journ. d. Chirurg. u. Augenheilk. **4**, 379. 1822. — [44]) *Weber*, v. *Pitha* und *Billroths* Handb. d. Chirurg. Erlangen 1865. — [45]) *Wernher*, Das Atherom, ein eingebalgtes Epitheliom. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **8**, 221. 1855. — [46]) *Zeis*, Beobachtungen und Erfahrungen aus dem Stadtkrankenhause zu Dresden. Heft 2. Dresden 1853.

(Aus der Äußeren Abteilung des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt
(Dirig. Arzt: Prof. Dr. *Werther*].)

Ein Fall von allgemeiner Hautmelanose nach Chinintherapie bei Pemphigus.

Von

Dr. med. **Max Funfack,**
Oberarzt der Abteilung.

(Eingegangen am 27. März 1923.)

Der auf unserer Abteilung beobachtete Fall von Chininmelanose scheint mir deshalb der Veröffentlichung wert, weil über diese eigenartige Form der Hautreaktion nach Chiningebrauch bisher nur äußerst selten berichtet worden ist.

Bei der 53 Jahre alten Ehefrau E., die früher nie ernstlich krank war, besteht seit einem Jahre die Menopause. Seit 4 Monaten leidet sie an einem Pemphigus vulgaris, der mit Blasenbildung an Armen und Unterschenkeln begann. Dabei besteht Fieber von intermittierendem Typus: abends 39—39,5°, morgens um 37° herum. Behandlung bisher indifferent. Allmähliche Ausbreitung der Krankheit über die ganze Körperhaut.

Die Untersuchung bei der Krankenhausaufnahme ergibt einen guten Kräfte- und Ernährungszustand. Die Haut ist mit Ausnahme der Hände und Füße nahezu allgemein erkrankt mit Blasenbildung, Rötung, Schwellung und großlamellöser Schuppung. *Nikolsky*sches Phänomen positiv. Schleimhäute intakt. Innere Organe gesund. Keine Zeichen von Erkrankung endokriner Drüsen. Der Blutstatus weist außer einer Eosinophilie von reichlich 9% nichts Pathologisches auf.

Die Behandlung besteht zunächst 2 Wochen lang in Borsalbenverbänden. Während dieser Zeit häufig Blasenrezidive. Dann Beginn der Chinintherapie. Es wird in Abständen von 3—7 Tagen intravenös 5 mal je 1,0 Chinin. muriat. injiziert. Die Injektionen lösen ganz vorübergehend Schwitzen, Schwindelgefühl und Ohrensausen aus. Kein Erbrechen, keine Durchfälle, keine Sehstörungen und keinerlei Hautreaktionen. Urinausscheidung fortlaufend normal. Nach der dritten Spritze treten einzelne gesundete Hautpartien an den Extremitäten hindurch. Deshalb wird nun gleichzeitig Chinin per os gegeben, und zwar 1 Woche lang täglich 0,5, dann einige Tage täglich 2 mal 0,5, dann mehrere Tage 3 mal 0,5, während der folgenden Woche täglich 4 mal 0,5 und schließlich 3 Wochen lang wieder 3 mal täglich 0,5. Die Temperaturen zeigen erst nach einigen Wochen Neigung zu lytischem Abfall. Bei dieser Medikation keinerlei Intoxikationserscheinungen, subjektiv Wohlbefinden. Selten Blasenrezidive. An mehreren Stellen Heilung der pemphiguskranken Haut.

3—4 Wochen nach Beginn der innerlichen Verabreichung von Chinin (ca. 45 g Chinin per os und 5 g Chinin intravenös) tritt ganz allmählich eine dunkelbraune Verfärbung der gesamten Körperhaut auf, die auch die vom Pemphigus verschont

gelassenen Hautbezirke betrifft und auch auf der bisher gesund gewesenen Schleimhaut des Gaumens zutage tritt. Urinsediment und Stuhlgang normal. Stetige Gewichtsabnahme. Die Hautmelanose nimmt bei weiterer Chininmedikation (noch 15 g per os innerhalb von 10 Tagen) an Intensität zu, so daß eine Farbe vergleichbar der der Negerhaut resultiert; die Gaumenschleimhaut ist dabei blauschwarz geworden. Die Chininbehandlung wird daraufhin abgesetzt, und bald schon beginnt sich die dunkle Hautfärbung aufzuhellen. Weiterbehandlung mit Röntgenstrahlen, Adrenalin, Neosalvarsan und Hypophysin. Dauernd Blasennachschübe. Schließlich noch 3 Monate lang Arsenbehandlung ohne Erfolg. Auch 4 malige intravenöse Verabreichung von Serum der eigenen Tochter ändert nichts an dem Krankheitsbild. Die Frau ging dann auf Wunsch ab und lebte noch ca. 2 Jahre. Die Pigmentation ging langsam zurück.

Ganz außergewöhnlich bei diesem Falle ist die starke Hautpigmentation, die sich während der Chininbehandlung langsam entwickelte, sich mehr und mehr verstärkte und nach Aussetzen der Chiningaben langsam wieder zurückging. Die Verfärbung breitete sich auf der gesamten Haut aus, also auch an den Stellen, wo *niemals* vorher der Pemphigus lokalisiert gewesen war, unter anderem auch an der von der Krankheit verschont gebliebenen Gaumenschleimhaut. Die Pigmentation muß also mit dem Chinin in ursächlichem Zusammenhang gebracht werden; um eine einfache sekundäre Melanose von früher pemphiguskranken Hautbezirken handelt es sich nicht. Besonders hervorzuheben ist, daß die Braunfärbung ohne vorhergegangenes Chininexanthem auftrat. Über solche entzündliche Hautreaktionen nach Chinin wird in der Literatur recht oft berichtet. Sie können sehr mannigfaltiger Natur sein. Es werden Fälle beschrieben von Erythem, von urticariellen, scarlatiniformen, morbilliformen, pustulösen, papulösen, nodösen, bullösen, herpetiformen, hämorrhagischen, exfoliativen, pruriginösen Exanthemen, von Hyperidrosis und allgemeiner Erythrodermie, begleitet von Furunkulose und Absceßbildungen usw. Meist sind die Hauterscheinungen begleitet von übrigen Chininintoxikationserscheinungen, wie Schwindel, Kopfschmerz, Ohrensausen, Fieber, Taubheit, Amblyopie, Erbrechen, Durchfall, Benommenheit, Krämpfen, Nieren- und Herzstörungen, Hämaturie, nervöser Übererregbarkeit, Atemnot usw. *Meltzer* fand bei der Zusammenstellung von 3200 chininbehandelten Fällen in 0,12% Auftreten von toxischen Exanthemen.

Daß diese mit starker Hyperämie einhergehenden Exantheme oft eine Pigmentation zurücklassen, ist nicht weiter verwunderlich. Diese sekundären Pigmentationen können nach allen entzündlichen Hauterscheinungen auftreten (Lues, Psoriasis, Läuseekzem usw.). Über Chininpigmentationen, die sekundär nach prodromalem Chininexanthem beobachtet wurden, ist auch wiederholt berichtet worden.

Bei unserem Falle aber war keinerlei Hautentzündung durch das Chinin veranlaßt worden. Die Melanose trat vielmehr primär auf. Es handelt sich um eine besondere Reaktion des Hautorgans auf das Chinin.

Wie ist diese eigenartige Reaktion wohl zu erklären? Vorauszuschicken ist zur Beantwortung dieser Frage einiges über die Eigenschaften des Chinins und über den Stand der Pigmentforschung.

Die Verträglichkeit des Chinins ist individuell verschieden. Nach Dosen von $^1/_{10}$ mg traten schwere Intoxikationserscheinungen auf, während in anderen Fällen 12 g pro die glatt vertragen wurden. Leicht tritt Gewöhnung ein, während andererseits bei früherer guter Verträglichkeit später nach kleinsten Gaben schwerste anaphylaktische Erscheinungen (*Vogel*) auftraten. Das Chinin wird zu 100% resorbiert; in 48 Stunden werden normalerweise 40% im Urin ausgeschieden; 60% gelangen zum Abbau im Körper. Chinin wirkt antifebril, Protozoontötend, gefäßkontrahierend infolge Sympathicusreizung (Netzhautarteriencontractur, Gehirnanämie, Cutis anserina usw.). Die sympathicuserregende Wirkung zeigt sich auch in dem Einfluß auf die Kontraktion der übrigen glatten Muskeln. (Darm, Milz, Uterus, Irisdilatator usw.). Auf kranke Erythrocyten wirkt es hämolytisch, wie denn überhaupt die roten Blutkörperchen eine besondere Affinität zum Chinin zeigen. Außerdem ist das Chinin ein Protoplasmagift und wirkt lähmend auf intracelluläre Enzyme. (Leukocytenfunktionslähmend.) Interessant ist, daß toxische Zwischenprodukte, die bei anormal verlaufendem und verlangsamten Chininabbau entstehen, deutliche antagonistische Wirkungen hervorbringen. Es ist das das Chinicin und Cinchonicin. Der gefäßdilatatorische Einfluß z. B. zeigt sich im Auftreten von Ödemen, Erythemen, Hämorrhagien, Schweißausbrüchen usw., wie sie bei „Chininidiosynkrasien" des öfteren geschildert worden sind.

Nun einiges zur Pigmentfrage, was hier interessiert. Die endogenen Pigmente, die hier allein in Betracht kommen, werden eingeteilt in hämatogene und autochthone. Zur ersten Gruppe gehört das eisenhaltige Hämosiderin, das eisenfreie Hämatoidin und das Malariapigment, zur zweiten Gruppe das Melanin und das fetthaltige Abnutzungspigment. Nach ihrem morphologischen, färberischen und mikrochemischen Verhalten lassen sich ziemlich scharfe Grenzen zwischen den einzelnen Arten ziehen. Eine reine Darstellung des Pigments für chemische Analyse ist bisher noch nicht möglich gewesen. Auch synthetisch ist Pigment nicht darzustellen; dazu gehört lebendes Gewebe.

Die hämatogenen Pigmente zeigen im Gegensatz zum Melanin fast nie eine Schwarzfärbung. Hämatoidin kommt nur in abgestorbenem, Hämosiderin meist nur in lebendem Gewebe vor. Die autogenen, eisenfreien Pigmente entstehen nicht unmittelbar aus dem Blute, sondern aus Eiweißkörpern in der Epithelzelle. Am meisten interessiert das Melanin. Nach Ansicht der meisten Autoren sind es Eiweißstoffwechselendprodukte, besonders Aminosäuren und ähnliche Stoffe, die als Bausteine oder Propigmente bzw. Pigmentvorstufen in Betracht kommen. Die verschiedensten Substanzen hat man als Ausgangsmaterialien für die Melanogenese angesehen, so z. B. das Tyrosin, das Tryptophan, das Histidin, das Phenylalanin und das ,,Dopa", brenzkatechinhaltige und -ähnliche Adrenalinvorstufen usw. Bei Oxydation dieser Körper, die in der lebenden Zelle vielleicht fermentativer Natur ist, entstehen melaninähnliche Produkte. Vermehrte Pigmentation beruht demnach

auf vermehrter Zelltätigkeit, und zwar: entweder auf vermehrter Oxydation oder auf vermehrter Produktion bzw. vermehrtem Angebot oxydabler Pigmentvorstufen oder schließlich auf Summation beider. Die Zellfunktion kann gesteigert werden durch verschiedenste Reize: durch Lichtstrahlen, durch mechanische (dauernder Druck), elektrische, thermische und chemische Insulte (Arsen, das durch die Haut ausgeschieden wird). Wichtige Rollen bei der Pigmentierung spielen außerdem lokale Dispositionsverhältnisse, Erbfaktoren, nervöse Einflüsse (Irisentfärbung bei Sympathicuslähmung usw.) und veränderte Ernährungsverhältnisse.

An welchen Orten das Melanin gebildet wird, ist eine noch ungeklärte Streitfrage. Einzelne Forscher treten ein für die rein epidermale, andere für eine rein mesodermale Genese, andere wieder für beides gleichzeitig. Recht fruchtbringend ist die vermittelnde Ansicht von *Hueck*, der annimmt, daß embryonal ein einheitliches Pigment*system* angelegt ist. Danach entstehen durch Abtrennung vom Ektoderm verstreute Mesenchymkeime mit syncytiumähnlichen Anhäufungen von dendritischen Zellen. Durch Funktions- und Lageveränderung teilt sich das früher einheitliche Muttergewebe in Epidermiszelle, Pigmentzelle und Coriumzelle. Je weiter sich die Zelle vom Grundtyp entfernt, desto pigmentärmer wird sie.

Daß die Melaninbildung nicht *direkt* mit dem Blute in Zusammenhang steht, wurde schon erwähnt. Erhöhte Blutzufuhr vermag aber sehr wohl die Zelltätigkeit und damit auch die Melanogenese zu steigern. Auch kann dieselbe begünstigt werden durch katalytisch wirkende Stoffe (Fe ?), die mit dem Blute an die pigmentbildende Zelle gelangen. Auch ist es möglich, daß bei der Hauthyperämie ein vermehrtes Angebot von im Blute kreisenden Stoffwechselendprodukten an die Hautzelle besteht. Dieselbe nimmt diese Stoffe auf und verarbeitet sie zu Pigment. So erklären z. B. manche Autoren die Bronzehaut beim Addison: die Nebennierenfunktion, die darin besteht, Adrenalin zu bilden aus Adrenalinvorstufen oder aus gleichgebauten Eiweißabbauprodukten bzw. Pigmentmuttersubstanzen, fällt beim Addison infolge von Erkrankung des Organs weg. Diese Stoffe gelangen in den Kreislauf und zur Haut. Dort führt das vermehrte Angebot zu reichlicherer Melaninbildung, sobald die Oxydase ihre Wirkung entfaltet. Aus ähnlichen Gründen findet man bei gesteigertem intravitalen Eiweißzerfall (Ca, Tbc , Marasmus, Toxikosen, vielleicht auch beim gesteigerten allgemeinen Stoffwechsel durch Arsen) Veränderungen, die mit Melanose einhergehen. Möglicherweise handelt es sich bei der Metamorphose der sonst giftig wirkenden Eiweißschlacken in Pigment um ein Unschädlichmachen derselben. — Andere Autoren machen dagegen beim Addison andere Momente für die Melanose verantwortlich: sie führen die Bronze-

haut auf die vorliegende Sympathicuserkrankung zurück. (Das Nebennierenmark, das Adrenalin fabriziert, ist ja Sympathicusabkömmling!) Inwieweit diese Erklärung zu Recht besteht, mag dahingestellt bleiben. Auffallend ist jedenfalls der Zusammenhang zwischen Haut, Sympathicus und Nebenniere sowie zu vielen anderen endokrinen Drüsen (z. B. bei Bronzediabetes, Basedow, Tetanie, Schwangerschaft, Klimakterium, Pubertas praecox usw.). Die Haut ist auch als ein Organ mit innerer Sekretion aufzufassen, das in die Kette der endokrinen Drüsen eingeschaltet ist, zu diesen Wechselbeziehungen zeigt und ebenfalls in Zusammenhang steht mit dem Sympathicus und Parasympathicus.

In welche Farbstoffkategorie haben wir nun das durch Chinin erzeugte bzw. vermehrte Hautpigment bei unserer pemphiguskranken Frau einzureihen? Wie so oft in der Natur wird man auch hier nicht mit absoluter Sicherheit eine sichere einheitliche Antwort geben können. Nach allem bereits Geschilderten aber wird wohl das *Melanin* die Dunkelfärbung erzeugt haben. Dafür spricht schon bei oberflächlicher Betrachtung die blauschwarze Farbnuance an der Gaumenschleimhaut und der auch sonst schwarzbraune Ton. Daß gewisse Beziehungen zwischen Chinin und Melanin bestehen, geht aus den bereits angeführten Tatsachen hervor. Beide stehen in Wechselbeziehungen zum Sympathicus ebenso wie das Adrenalin. — Das Chinin ist ein Protoplasmagift. Auch diese Tatsache ist zur Erklärung der Melanose verwertbar. Es besteht die eine Möglichkeit, daß an vielen Stellen im menschlichen Körper das Protoplasma geschädigt wird und auf diese Weise reichlicher als sonst Eiweißschlacken im Blute kreisen. Diese gelangen auch in die Haut, werden in die pigmentbildende Zelle aufgenommen und zu Pigment oxydiert. Die Oxydase ist vielleicht bei der erkrankten Haut infolge erhöhter Zelltätigkeit sowieso in größerer Menge produziert worden. Manche Autoren erklären auf diese Weise auch die Arsenmelanose: das Arsen fördert allgemein den Stoffwechsel, und es kommen somit auch mehr Eiweißschlacken in den Kreislauf und in die Haut. — Eine zweite Möglichkeit, die Melanose zu erklären, ist die, daß das Chinin als Protoplasmagift direkt in der Hautzelle selbst wirkt. Es produziert auf diese Weise vermehrte Propigmente (Eiweißschlacken), oder es wirkt im allgemeinen als funktionssteigernder Reiz auf die Melanogenese. Bei dieser Zellfunktionssteigerung kann entweder die Produktion von Oxydasen oder von Propigmenten vermehrt sein oder beides gleichzeitig. Bei der Arsenmelanose ist diese Erklärung die wahrscheinlichste, zumal man bei der Arsenmedikation das Arsen chemisch in der Haut- und Haarzelle nachzuweisen vermag. Vielleicht liegen die Verhältnisse beim Chinin ähnlich. Chinin wird bei Pemphigus gegeben, weil man in verschiedenen Fällen einen bessernden oder heilenden Einfluß dabei gesehen hat. Das Chinin hat also wahrscheinlich eine gewisse Affinität zur Hautzelle.

Ob neben dem Melanin noch andere Pigmentarten hier beteiligt sind, läßt sich ohne histologische Untersuchung, die leider nicht ausgeführt werden konnte, nicht sagen. Der modernen Anschauung nach findet man bei Hyperpigmentationen häufig mehrere Pigmentarten gleichzeitig beteiligt. In Betracht käme hier nur noch das Hämosiderin, das in geringer Menge nebenher vorhanden sein könnte. Da das Hämosiderin mit großer Wahrscheinlichkeit aus dem Hämoglobin entsteht und das Chinin besondere Affinität zu den Erythrocyten zeigt, ist also auch hier eine Brücke geschaffen. Eine ausgedehnte Erythrocytolyse war bei unserem Falle nicht vorhanden gewesen; es fehlte Hämoglobinurie usw. Die Erythrocytolyse ist aber auch nicht unbedingte Voraussetzung für Hämosiderinbildung. Bei perniziöser Anämie, bei Leber- und Pankreascirrhose (Bronzediabetes) finden wir auch reichlich Hämosiderin in der Haut abgelagert, ohne daß Zeichen von Hämolyse vorausgegangen wären.

Schließlich steht das Chinin noch insofern in Beziehung zum Hautpigment, als es gefäßirritierend wirkt. Es wirkt also auch auf den die Hautzellen ernährenden Gefäßapparat. Daß eine solche Ernährungsstörung der Zelle nicht ohne Einfluß auf ihre Funktion bleibt, ist verständlich. Chininabbauprodukte wirkten besonders auf die Hautgefäße, und zwar erweiternd. Die Zellfunktion wird dabei gesteigert; die autogene Melaninbildung wird deshalb auch gesteigert.

Wir sehen also, daß die Hautmelanose auf mancherlei Weise durch das Chinin zu erklären ist. Am wahrscheinlichsten bleibt mir die Ansicht, daß es ähnlich wie das Arsen funktionssteigernd auf die Epithelzelle wirkt und damit auch die normale Melanogenese steigert.

Zur Theorie und Praxis der Kolloidreaktionen, mit besonderer Berücksichtigung der Goldsolreaktion.

Von

Dr. Julius K. Mayr.

(Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität München [Direktor: Prof. Dr. *Leo Ritter von Zumbusch*].)

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. April 1923.)

Die sog. Kolloidreaktionen im Liquor und ihr Äquivalent dazu im Blutserum (mag auch im letzteren ihre praktische Verwertbarkeit noch nicht gelungen sein) schließen sich wenigstens in der Theorie aufs engste jenen biologischen Reaktionen an, welche die Diagnose Lues festigen oder sichern. In diesem Zusammenhang ist es belanglos, ob es sich um die *Wassermann*sche oder die *Sachs-Georgi*sche Reaktion oder um eine der vielen Modifikationen handelt, die von diesen ausgehen oder ihnen nahe stehen. Es ist weiterhin bedeutungslos, ob bei den einen die Reaktion „mehr" in immunisatorischen Vorgängen, deren chemische Natur wir nicht kennen, zu suchen ist, während sie bei den anderen auf mehr oder weniger bekannte Eiweißkörper bzw. andere Körperkolloide zurückgeführt werden muß. Bei allen diesen biologischen Reaktionen handelt es sich um Destabilisationsvorgänge mehrphasiger kolloider Systeme, deren Ergebnis sich aus Ausflockung und Nichtausflockung der Mischungen zusammensetzt. Sind es in dem einen Falle arteigene und artfremde Körperkolloide, die in geeignetem Mengenverhältnis aufeinander einwirken, so werden bei den eigentlichen Kolloidreaktionen künstliche kolloidale Flüssigkeiten verwendet, deren Herstellung den üblichen Methoden entspricht. Ihre Vorzüge gegenüber den oben genannten Reaktionen liegen zunächst in der Hauptsache auf theoretischem Gebiet. Arbeiten wir nämlich bei den ersteren mit 2 oder mehreren Flüssigkeiten, deren genaue chemische und physikalische Zusammensetzung wir nur sehr mangelhaft kennen, so drängen wir diesen ungünstigen Umstand bei den Kolloidreaktionen dadurch einigermaßen zurück, daß wir das eine Reagens durch eine chemisch bekannte Substanz ersetzen, deren physikalische Eigenschaften wenigstens in der Hauptsache von vorneherein durch die einschlägigen Gesetze festgelegt sind. Erschienen so zunächst die Aussichten, besonders

im Hinblick auf die günstigen Erfolge der von *Lange* 1912 angegebenen Goldsolreaktionen betreffs der praktischen Verwertbarkeit, günstig, so ergeben die vielen technischen Schwierigkeiten ungünstige Momente. Diese sind von allen Autoren, die sich irgendwie mit diesen Reaktionen beschäftigt haben, hinreichend betont, so daß sich ein weiteres Eingehen auf diese Frage erübrigt. Das Ergebnis dieser Beobachtungen ist, daß jede kolloidale Lösung, mag sie chemisch und physikalisch noch so einheitlich und vollendet hergestellt sein, dennoch ein Individuum für sich darstellt, das wohl den allgemeingültigen Gesetzen gehorcht, aber durch minimale Änderungen im physikalischen Aufbau *eigene* Reaktionsfähigkeiten bewahrt hat. Wer mit kolloidalen Flüssigkeiten arbeitet, weiß dies und hat sich damit abzufinden.

Man versuchte die Schwierigkeiten, die sich in erster Linie der Bereitung einer richtigen Goldsollösung entgegenstellten, durch die Einführung anderer kolloidaler Flüssigkeiten zur Verwendung bei der Liquordiagnostik zu beseitigen. So entstanden in relativ schneller Folge die Berlinerblaureaktion von *Bechhold* und *Kirchberg*, die Carcolidreaktion von *Jakobsthal* (Carcolid ist fein pulverisierte Kohle), die Kollargolreaktion von *Stern* und *Poensgen*, die Mastixreaktion von *Emanuel*, die Benzoeharzreaktion von *Guillain*, *Guy Laroche* und *Léchelle* und die Kongorubinreaktion nach *Wo. Ostwald-Boensmann*. Wurden durch einen Teil dieser Konkurrenzreaktionen auch tatsächlich die oben genannten Schwierigkeiten beseitigt, indem das kolloidale Reagens einheitlicherer Natur wurde, so konnten sie sich dennoch nicht neben dem Goldsol halten (wenn wir von der Mastixreaktion absehen wollen, deren Herstellung aber auch noch gewisse Schwierigkeiten bietet). Es schien, als ob die große Brauchbarkeit des Goldsols bei der Liquordiagnostik gerade mit den Momenten, die die Schwierigkeit seiner Herstellung bedingten, zusammenhängen würde. Und es ist ja selbstverständlich, daß eine Lösung, die in dieser feinen Weise und noch in enorm hohen Verdünnungen reagiert, auch andere Herstellungsbedingungen verlangen wird, als entsprechend unempfindlichere Reagenzien.

Wenn wir die Literatur überblicken, so ergibt sich, daß nur 2 Reaktionen bleibenden Wert behalten haben, das Goldsol und die Mastixlösung. Alle übrigen besitzen kaum mehr als theoretisch-historisches Interesse. Wir haben versucht eine Reihe neuer Kolloide zur Liquordiagnostik heranzuziehen. Es waren dies das Kongorot, das Nachtblau, das Jodsilber, das kolloidale Quecksilber, der kolloidale Schwefel, Hämoglobin *Merck*, 0,5% Suspension von Kartoffelmehl und das Aluminiumhydroxydsol. Beim Kongorot und beim Nachtblau erwies sich die Reaktionsbreite, mit der die Liquorkolloide und diese Flüssigkeiten aufeinander wirkten, als so schmal, daß nur in einem einzigen

Gläschen eine Farbveränderung bzw. eine Trübung auftrat, die noch dazu nicht in den üblichen Verdünnungsreihen (von 10 mal 2) erzielt werden konnte, sondern in Zwischenräumen von diesen lag. Die Herstellungsreihe der entsprechenden Verdünnungen (es wurden mehrere von diesen angesetzt und ineinandergestellt) wurde damit sehr erschwert und verlangsamt. Gearbeitet wurde mit 0,02% Lösungen. Beim Hämoglobin wurde überhaupt mit keiner Verdünnung und Elektrolytmenge eine Veränderung erzielt. Kolloidaler Schwefel und Aluminiumhydroxydsol (Herstellung nach *Wolski*) ergaben ganz unregelmäßige Trübungen, desgleichen kolloidales Jodsilber (Herstellung nach *Lottermoser*). Die Suspension von 0,5% Aufschwemmung von käuflichem Kartoffelmehl in destilliertem Wasser ergab nur in 1 Falle offenbare Verkleisterung, die nicht als Reaktion aufzufassen war. Nur das kolloidale Quecksilber ergab konstante Kurven (Abb. 1 und 2). Verwendet wurde eine Lösung von der Firma *Klopfer*, die vor dem Ansetzen der Reaktion im Verhältnis 0,5 : 15,0 verdünnt wurde. Der Liquor wird in der herkömmlichen Weise, beginnend mit einer Menge von 0,2 bis zu 1 : 20000, verdünnt, was dem 20. Gläschen entspricht. Die Verdünnungsflüssigkeit ist 0,2% Kochsalzlösung. Ein Salzvorversuch zur Bestimmung der die Quecksilberlösung eben noch unverändert lassenden Salzkonzentration ist überflüssig, da die 0,2% Lösung diese Bedingung konstant erfüllt. Normaler Liquor wird nicht verändert, dagegen sehen wir bei pathologischem, daß (in der Regel bei positiver Goldsolreaktion) auch hier eine Zackenbildung auftritt, die wie dort ihren stärksten Ausfall im 3., 4. und 5. Röhrchen aufweist, also bei Verdünnungen von 1 : 40 bis 1 : 160. Der Ausfall der Reaktion ergibt sich aus geringen, aber deutlich erkennbaren Trübungen zu erkennen, die die Farbe des normalerweise klaren, braunen kolloidalen Quecksilbers in einen mehr grauen Ton überführen. Abb. 2 zeigt die Serum-

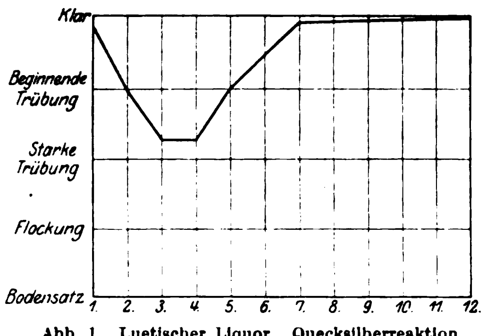


Abb. 1. Luetischer Liquor. Quecksilberreaktion.

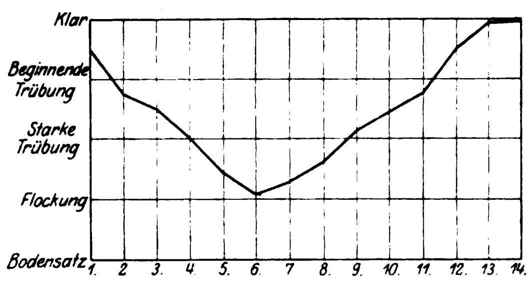


Abb. 2. Normales Serum. Quecksilberreaktion.

kurve. Sie ergibt, an sich ein ziemlich prägnantes Bild, keine gesetzmäßigen Unterschiede bei den einzelnen Krankheiten bzw. der Syphilis. Versucht man nachträglich die Lösung durch eine ausflockende Lithiumlösung zur Ausflockung zu bringen, so läßt sich eine Schutzwirkung durch die Liquor- und Serumkolloide nicht feststellen. Die ganze Reaktion erreicht nicht annähernd die Feinheit der Goldsolreaktion, ihr Ablesen ist schwerer und damit subjektiver. Wenn sie auch eine gewisse Übereinstimmung mit der Goldsolreaktion zeigt, so gibt ein starker Ausfall der letzteren noch keinen Hinweis nach der Richtung, daß auch die Quecksilberreaktion stark oder deutlich ausschlägt. Der Ausfall selbst kann nach einer $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde abgelesen werden. Ihre Vorteile beruhen in der Einheitlichkeit des Reagens, die sehr groß zu sein scheint. Ihre Stabilität wird durch Spuren eines pflanzlichen Schutzkolloids gewährleistet. In ihrer jetzigen Form ist der Reaktion keine größere Verwertbarkeit beschieden. Eine solche dürfte voraussichtlich erst dann zu erwarten sein, wenn eine hinreichend genügende Stabilität des kolloidalen Quecksilbers beim Weglassen des Schutzkolloids ermöglicht wird; nach den Angaben der Firma ist dies noch nicht gelungen.

Alle die ebengenannten Reaktionen lassen sich in 2 Gruppen einteilen. Zu der ersten gehören diejenigen — es sind die Goldsol-, die Berlinerblau-, die Carcolid-, die Benzoe- und die Quecksilberreaktion —, bei denen sich der Ausfall an dem Grade der Ausflockung, der durch die Körperkolloide gegenüber den künstlichen Reagenzien erzielt wird, messen läßt. Bei der zweiten Art von Reaktionen wird im Gegensatz dazu der Grad der Schutzwirkung des Liquors zur Anschauung gebracht, der die künstlichen Kolloide gegenüber den ausflockenden Salzen vor der Ausflockung schützt. Dieser Gegensatz ist jedoch nur von scheinbarer Bedeutung, da sich bei der Gruppe der ersten Reaktionen die Kurve allem Anschein nach (siehe später) aus einer Kombination von schützenden und ausflockenden Kräften zusammensetzt. Die Ausflockung wird jedoch hier nicht durch hinzugefügte Elektrolyte, sondern durch eigene Kräfte von Liquor oder Serum bedingt. Wir können auch z. B. bei der Goldsolreaktion, die ja gewissermaßen das Prototyp der Reaktionen erster Gruppe darstellt, diesen Liquorschutz dadurch demonstrieren, daß wir nach Beendigung der Reaktion einen an sich ausflockenden Elektrolyten, wie z. B. 1% NaCl-Lösung, hinzufügen und dann beobachten, wie nur in den ersten Gläsern die Lösung unverändert bleibt, während bei den steigenden Verdünnungen das Goldsol in gewohnter Weise verändert wird. Diese Ausflockung ist desto größer, je höher die Verdünnung ist. Dieser Liquorschutz (um einen solchen handelt es sich zweifellos bei diesem Phänomen), der sich besonders in den Gläsern abspielt, die bei der eigentlichen Goldsolreaktion,

sei es überhaupt nicht beeinflußt sind, oder nur unkomplette Ausflockungen bis ins Violett aufweisen, ist sehr bedeutend. Bei einem Elektrolytzusatz, der sofort das Goldsol völlig ausflockt, ist in diesen Gläsern, vor allem auch bei der nur schwach ausgebildeten Lueszacke mit ihren Veränderungen nur bis violett, eine absolute Reaktionslosigkeit auf das Kolloid zu beobachten.

Wir haben versucht diesen Liquor- oder Serumschutz (in letzterem ist er noch deutlicher) in die Form einer Reaktion zu bringen. Man verdünnt mit 0,2 proz. Kochsalzlösung und stellt Reihen von 1 : 1 bis zu 1 : 40 000 000 her. Dazu kommt 5,0 der Goldsollösung. Nach kräftigem Durchschütteln läßt man $^1/_2$ Stunde stehen und gibt dann zu jedem Gläschen 1,0 einer 1 proz. Kochsalzlösung (diese Konzentration hat sich in fast allen Fällen als genügend ausflockend erwiesen). Nach einer weiteren halben Stunde wird das Ergebnis abgelesen. Es ergibt sich dabei, daß normaler Liquor einen mit zunehmender Verdünnung geringer werdenden Schutz zeigt, und zwar in der Art, daß bereits im 2. Glase die Ausflockung beginnt. Luetischer Liquor behielt die typische Zackenbildung auch nach dem Zusatz des ausflockenden Elektrolyten bei. Ein Unterschied zeigte sich hier in sofern, als je nach der Stärke der luetischen Reaktion der normalerweise abfallende Schenkel nur in geringer Weise tatsächlich diesen Abfall zum Rot besitzt, dann aber sofort entsprechend den Verhältnissen am normalen Liquor seine zum Weiß gehende Tendenz weiter verfolgt (Abb. 3).

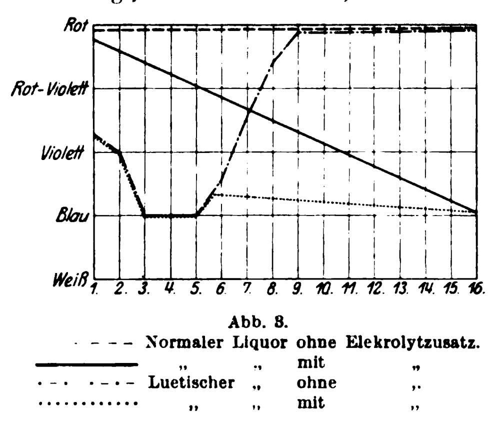


Abb. 3.

- - - - Normaler Liquor ohne Elekrolytzusatz.
——— „ „ mit „
· - - · · - - · - Luetischer „ ohne „
············ „ „ mit „

Es zeigt sich somit, daß die ausflockende Konzentration im Liquor und ebenso im Serum, wo sich die Verhältnisse in gleicher Weise verhielten, gewisse Schutzkräfte gegenüber ausflockenden Elektrolyten besitzt. Es tritt hier nicht, wie man hätte von vorneherein annehmen sollen, durch eine Summierung der ausflockenden Kräfte von Elektrolyt und Biokolloid eine vermehrte Ausflockung ein, sondern beide verhalten sich absolut getrennt. Diese Feststellung ist von großem Interesse bei der Auslegung der Kurvenbildung bei der Goldsolreaktion. Gesetzmäßigkeiten in der Diagnostik mittels dieser modifizierten Goldsolreaktion festzustellen, gelang nicht. Merkwürdigerweise blieb der Goldschutz oder die ihn darstellende Kurve (die ja eine Kombinationskurve ist) bei allen zur Untersuchung kommenden Krankheiten so gut wie konstant. Das Ergebnis war somit das gleiche, das unsere Nachprüfungen mit der Kongorubinreaktion nach *Bonsmann* gezeitigt hatten, welche Reaktion in analoger Weise arbeitet; auch hier war es nicht möglich konstante Differenzen im Kurvenbild, wie dies *Bonsmann* geglaubt hatte, zu eruieren. Bei normalem sowie pathologischem Liquor hatte

auch er den Schutz stets an der gleichen Stelle beobachtet. Da das Kongorubin durch die Biokolloide von Liquor und Serum nicht verändert wird, ist es möglich den Schutz des Serums *direkt* festzustellen, was bei der modifizierten Goldsolreaktion nicht gelingen kann. Aber auch hier ist der Unterschied ohne jede praktische Bedeutung, da, wie wir eben sahen, eine Summierung der ausflockenden Kräfte nicht oder höchstens in ganz untergeordnetem Grade eintritt. Es läßt sich die Schutzwirkung gegenüber dem Elektrolyten, die durch die ausflockende Wirkung der Biokolloide nicht beeinflußt wird, auch bei der Goldsolreaktion deutlich verfolgen. *Bonsmann* konnte im Serum durch die Art des Schutzes die 3 Hauptarten der Ergußflüssigkeiten, hydrämische, mechanische und entzündliche, unterscheiden. Dieser Unterschied ging dem Eiweißgehalt dieser Flüssigkeiten parallel. Die Kongorubinreaktion, die auch von *Lüers* und *Weigeldt* auf die Anregung von *Wo. Ostwald* herangezogen wurde, besitzt keinen praktischen Wert. Die geringen Unterschiede, die sich in der Umschlagszeit feststellen ließen, sind so unsicher, daß von einer Verwendbarkeit in der Liquor- oder Serumdiagnostik keine Rede sein kann. Wir konnten diese minutiösen Unterschiede in keinem Falle bestätigen. Versuche, das Kongorubin durch Kongorot zu ersetzen, führten, wie erwähnt, ebenfalls zu keinem Ergebnis.

Allen Kolloidreaktionen ist die Abhängigkeit von folgenden Faktoren gemeinsam:

a) von der Elektrolytempfindlichkeit,
b) von der Reaktionsfähigkeit auf andere Kolloide,
c) von dem Alter der Kolloide,
d) von der Sedimentierungsgeschwindigkeit,
e) von der Zusatzart bzw. der Geschwindigkeit der Mischung,
f) von der Temperatur,
g) von der elektrischen Ladung,
h) von der Wasserstoffionenkonzentration.

ad. a) *Kafka* versuchte die Varianten in der Salzempfindlichkeit durch den Salzvorversuch auszuschalten. Da es nicht gelingt, die einzelnen Kolloidlösungen, insbesondere die empfindlichste von ihnen, das Goldsol, in gleicher Salzempfindlichkeit zu gewährleisten, so ist es nötig diese Empfindlichkeit vor Ansetzen der Reaktion zu bestimmen. Diese Empfindlichkeit kann beim Goldsol zwischen Werten von 0.15 NaCl bis zu 0,6% NaCl schwanken. *Lange* hat eine Verdünnung des Liquors mit einer Kochsalzlösung deshalb gefordert, weil er annahm, daß destilliertes Wasser einen Teil der Globuline zur Ausfällung bringen würde und somit die Reaktionsfähigkeit der Liquorkonzentrationen eine Einbuße erleiden würden. Eine Konzentration von 0.4% NaCl nahm *Lange* bekanntlich deshalb, weil er diese für die

schwächste Konzentration hielt, in der die Globuline noch in Lösung bleiben. Diese Ansicht *Langes* hielt *Kafka* damit für widerlegt, daß, wie die Mastixreaktion zeigt, höhere Kochsalzkonzentrationen in keiner Weise die Globuline in ihrer Wirksamkeit stören würden. Mit dieser Widerlegung ist jedoch aus folgender Überlegung heraus nicht gedient. Jede kolloidale Reaktion gibt nur die Verhältnisse an, die durch die Wirkung der Liquor- oder Serumbestandteile bestimmt werden. Wenn also die Mastixreaktion einen konstanten Ausfall angibt, so kann dieser nur durch die im Liquor vorhandenen Kolloide hervorgerufen werden. Wenn nun durch eine unzweckmäßige Salzkonzentration im Sinne *Langes* Kolloide im Liquor in eine unwirksame Art übergegangen sind, so kann die Mastixreaktion wohl noch typische Bilder liefern, aber trotzdem durch eine Verminderung wirksam reagierender Bestandteile andere Verhältnisse angeben, als in einem Liquor, der diese Bestandteile noch enthält. Der Ausfall der Mastixreaktion, die *Kafka* zur Bekräftigung seiner Ansicht anführt, vermag in keiner Weise anzugeben, daß der Liquor tatsächlich noch *alle* die Bestandteile enthält, die als reaktionsfähig gegenüber dem Mastix anzusehen sind. Wir kennen weder die Menge noch die Zusammensetzung *aller* im Liquor oder Serum enthaltener Globuline, können daher auch nicht sagen, ob uns eine Reaktion die Reaktionsfähigkeit von allen diesen angibt. Denn es war nur von der Möglichkeit gesprochen, daß ein *Teil der Globuline* durch destilliertes Wasser zur Ausflockung gebracht wird. Diese Frage ist daher noch nicht in eindeutiger Weise gelöst. Sie ist deshalb auch von praktischem Interesse, weil unter Umständen eine Goldlösung, die, ohne verändert zu werden, 0,6% Kochsalz verträgt, auf die Biokolloide des Liquors ganz anders reagieren kann, als eine solche mit einer Empfindlichkeit von 0,4% NaCl. Es ist in diesem Zusammenhang zu fordern, daß eine Goldlösung mit einem Empfindlichkeitstiter von mehr als 0,5% NaCl, weil zu „hart" reagierend, als unbrauchbar ausschaltet. Wir können in Abb. 4 zeigen, wie 2 Goldlösungen Unterschiede in ihrem Einfluß auf das Serum ausüben. Da diese Reaktionen gleichzeitig und unter sonst gleichen Bedingungen aufgenommen sind, sind diese Unterschiede wohl zweifellos auf die Differenzen im Elektrolyttiter zurückzuführen. Der Salzvorversuch von *Kafka* kann uns somit in der Hauptsache nur einen Anhaltspunkt dafür geben, ob eine bereitete Goldsollösung in ihrer Salzempfindlichkeit den Ansprüchen entspricht oder nicht. Wir laufen bei Außer-

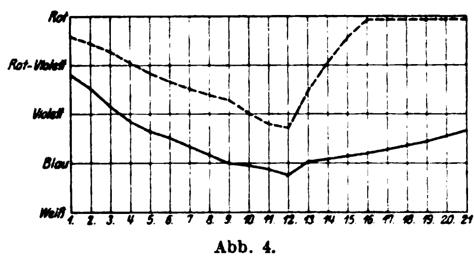


Abb. 4.
——— Goldsol mit einem Salztiter von 0,25% NaCl.
- - - - „ „ „ „ „ 0,6% NaCl.

achtlassung dieses Umstandes sonst Gefahr, beim Vergleiche von Liquorkurven, besonders bei solchen nach wiederholten Punktionen, bei denen wir den Erfolg oder Nichterfolg unserer Therapie feststellen wollen, Kurven zu vergleichen, die unter verschiedenen Bedingungen aufgenommen sind. Wir müssen im übrigen *Weigeldt* vollkommen zustimmen, der bei seinen brauchbaren Goldsollösungen in der Regel keine Unterschiede in der Salzempfindlichkeit beobachtet hat. Der Titer stimmte fast stets mit der Forderung *Lange*s nach einer Verdünnung mit 0,4% Kochsalzlösung überein. Eine Empfindlichkeit von weniger als 0,4% NaCl ist ebenfalls nicht geeignet, zumal da solche Lösungen in der Regel nach längerem Stehen in ihrer Empfindlichkeit noch mehr zunahmen. In einer derartig „weich" reagierenden Lösung sind die suspendierten Goldteilchen so wenig stabil, daß heftiges Schütteln oder andere mechanische Traumen so gut wie regelmäßig schon zu Farbveränderungen oder sogar gröberen Ausflockungen führen können. Dieser hohe Empfindlichkeitsgrad ist als unbrauchbar abzulehnen. Schränken wir so die für eine Goldlösung nach unten zu noch zulässige Elektrolytschwelle zwischen 0,35 und 0,4 ein, so ist noch die Möglichkeit zu erwägen, ob wir bei einem Titer von weniger als 0,4% NaCl nicht einen Teil der Globuline bereits zur Ausfällung bringen, wie *Lange* meint. Diese Gefahr besteht jedoch nicht, da die Fraktion der Globuline, die Euglobuline, die im unverdünnten Liquor oder Serum durch dessen Salzgehalt in Lösung gehalten werden, auch bei einer Verdünnung mit destilliertem Wasser nicht ausfallen; denn es ist nicht einzusehen, warum eine Salzmenge, die an sich die Euglobuline in Lösung erhält, dann dazu nicht mehr imstande sein sollte, wenn die Menge der in ihr enthaltenen Elektrolyte im Vergleich zu der Menge der Eiweißkörper gleichbleibt. In Wirklichkeit sind ja bereits alle die Untersucher, die den Salzvorversuch von *Kafka* übernommen haben und hier unter Umständen zu einer Kochsalzkonzentration veranlaßt wurden, die *unter* der Menge von 0,4% NaCl zurückblieb, über die Forderung von *Lange* hinausgegangen. Unter diesem Gesichtspunkte könnte es nun möglich und zweckmäßig erscheinen, die ganze Frage der verschiedenen Elektrolytempfindlichkeit der Goldlösungen dadurch zu beseitigen, daß man prinzipiell die Verdünnungen mit destilliertem Wasser ausführen würde. Man hätte dann die Prüfung der Salzempfindlichkeit nur mehr aus dem Grunde vorzunehmen, um im allgemeinen den Empfindlichkeitstiter, der sich nach dem Vorausgegangenen also zwischen 0,35 und 0,4% NaCl zu bewegen hätte, zu bestimmen. Diese Vereinfachung ist jedoch aus anderen Gründen nicht möglich. Stellt man nämlich Vergleichskurven von Liquores her, die sowohl in herkömmlicher Weise mit Kochsalz als auch mit destilliertem Wasser verdünnt sind, und zwar mit allen Zwischenkonzentrationen von 0,4%, 0,3%,

0,2% und 0,1% NaCl, so ergibt sich (Abb. 5), daß in der überwiegend großen Mehrzahl der Fälle (unter 23 18mal) die Ausflockung mit abnehmender Kochsalzkonzentration schwächer wird. Da nun, wie wir noch zeigen werden, der im Liquor befindlichen Salzmenge als Elektrolyt kein Einfluß beim Zustandekommen der Kurven bzw. der Farbveränderungen zusteht, so wird der in Abb. 5 deutlich sichtbare Einfluß dieses Salzgehaltes, wie wir glauben müssen, dadurch bedingt, daß seine Anwesenheit lediglich als Katalysator wirkt, der den Prozeß der Ausflockung in Gang bringt. Diese Eigenschaft wird noch deutlicher, wenn man mit der Goldmenge von 5,0 auf 2,5 heruntergeht. Eine Goldsollösung, die von 0,4% NaCl in einer Menge von 5,0 nicht angegriffen wird, zeigt nämlich, daß sie in einer Menge von 2,5 ccm von der gleichen Kochsalzkonzentration zwar in geringer, aber deutlicher Weise verändert wird. Verdünnen wir also einen Liquor in herkömmlicher Weise mit 0,4% NaCl und fügen 5,0 ccm Goldlösung hinzu, so bleibt die Mischung unverändert. Bei einem Herabgehen des Goldes auf 2,5 ccm finden wir in allen Verdünnungen eine Farbdifferenz. Berechnen wir nun z. B. die Menge des NaCl, die 2,5 ccm Goldlösung noch unverändert läßt, meist etwa 0,25—0,2%, und stellen dann die Goldsolreaktion an, so zeigt sich, daß sie quantitativ schwächer ausfällt als bei 0,4% NaCl und 5,0 ccm Gold. Man sollte eigentlich zunächst erwarten, daß sie stärker reagieren würde, da die Liquorkolloide im Vergleich zu den Goldkolloiden gewachsen sind. Diese Abnahme in der Stärke der Reaktion ist demnach auf die katalytische Wirkung der Salzmenge zurückzuführen. Es handelt sich nämlich bei diesen Ausflockungen nicht um eine Summierung der im Liquor befindlichen, an sich gegenüber dem Gold unwirksamen Elektrolyte mit den Elektrolyten der Salzlösung, die dadurch zu einer Ausflockung führen würde; denn eine Entfernung der Liquorsalze durch mehrtägige Dialyse beeinflußt die Ausflockung nicht. Nach *Pauli* und *Flecker* handelt es sich um eine Sensibilisierung, da nach ihren Versuchen Suspensionskolloide durch steigenden Salzzusatz gegenüber der Fällung durch Albumin empfindlicher werden. So einfach noch der Vorgang einer Kolloidfällung durch Elektrolyte erscheint, so sehr kompliziert sich das Verhältnis, wenn es sich um mehrphasige Systeme, wie bei dem Liquor-

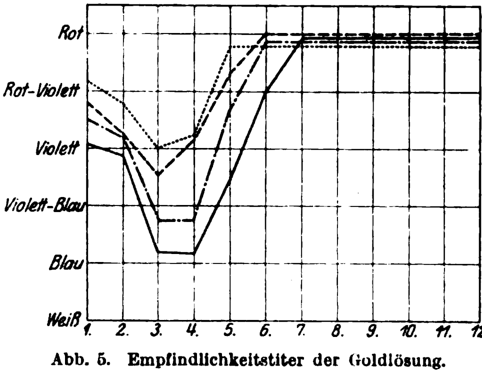


Abb. 5. Empfindlichkeitstiter der Goldlösung.
——— 0,4% NaCl. -·-·- 0,3% NaCl.
- - - - 0,2% NaCl. ········ 0,1% NaCl.

Salz-Kolloidgemisch, handelt. *Kafka* beanstandet weiterhin den Umstand, daß wir bei dem üblichen Verdünnungsmodus mit der Liquormenge zwar herabgehen, mit der Salzmenge aber ansteigen. Dieses Ansteigen ist jedoch derart gering, daß es, wie wir oben dargetan haben, in gar keinen Zusammenhang mit irgendwelchen Ausflockungen stehen kann, vor allem dann nicht, wenn wir die Salzkonzentration immer kleiner nehmen, als es die Salzempfindlichkeit der Goldlösung noch gestatten würde. Dieser Grenzwert ist nicht derart gering, daß es durch Bruchteile seiner Größe beeinflußt werden könnte. Eine Goldlösung, die 0,4% NaCl verträgt, wird auch durch eine solche von 0,41% nicht beeinträchtigt. Auch der Bestand des Liquors an Salzen, der, wie *Kafka* meint, die theoretische Deutung der Goldsolreaktion wegen evtl. Summierung beeinflussender Kräfte erschwert, ist völlig bedeutungslos.

ad b) Die einzelnen kolloidalen Lösungen reagieren auf andere Kolloide in nicht einheitlicher Form. Ganz abgesehen davon, daß diese Kolloidempfindlichkeit (*Kafka*) in Zusammenhang mit elektrischen Ladungsvorgängen steht, so erweist sie sich auch als verschieden, wenn die durch die Art und Größe der Ladung entsprechenden Möglichkeiten einer Ausflockung überhaupt gegeben sind. Es erscheint zunächst als wünschenswert zu kolloidalen Reagenzien in erster Linie solche zu verwenden, deren Kolloidempfindlichkeit möglichst groß ist. Wir nehmen ja die Reaktion eines Kolloides gegen ein anderes zum Ausgangspunkt der Beobachtungen. Es ergibt sich jedoch, daß Berlinerblau die stärkste Kolloidempfindlichkeit besitzt und trotzdem sicher die am wenigsten brauchbare Reaktion darstellt. Die Kolloidempfindlichkeit des Goldsols bleibt demnach hinter derjenigen des Berlinerblaus zurück. Unsere Beobachtungen über die Kolloidempfindlichkeit haben ergeben, daß damit parallel die Fähigkeit geht sehr hart zu reagieren. Wir verstehen in diesem Zusammenhang darunter, daß Nuancierungen in den Fällungen nur in geringem Grade auftreten, und daß diese in der Hauptsache nur zwischen positiv und negativ unterscheiden lassen. Schon die Aufzeichnung der einzelnen Differenzen in der Ausflockung begegnet z. B. beim Berlinerblau gewissen Schwierigkeiten. So sind die 4 Grade der Reaktionsstärke, die *Eskuchen* mit einer Entfärbung der Oberschicht, des obersten Viertels, der oberen Hälfte und der oberen drei Viertel der Flüssigkeitssäule angibt, doch recht subjektive Ablesungen, die sich im übrigen, man möchte sagen zusehends, verschieben. Wie ungenau diese Angaben sind, ergibt sich auch daraus, daß gerade bei der Berlinerblaulösung in einer Verdünnung nur das oberste Viertel entfärbt ist, während in der nächsten bereits die ganze Säule, um im nächsten Glas wieder eine geringere Ausflockung anzuzeigen. Diese Härte der Reaktion, die wir bei hohem

Empfindlichkeitsgrade vorfinden, dieses Alles- oder Nichts-Gesetz, erschwert und beeinträchtigt das Arbeiten mit hochkolloidempfindlichen Lösungen, mögen diese, wie das Berlinerblau, *stets* diese Eigenschaft besitzen oder wie das Goldsol nur in einzelnen Individuen. Da nun eine Vermehrung der Salzkonzentration zu einer solchen der Kolloidempfindlichkeit führt, so zeigt sich auch hieraus, daß Goldlösungen, die an sich durch eine höhere Salzkonzentration als 0,4% NaCl noch nicht zur Ausflockung gebracht werden und bei denen daher eine solche von 0,6% NaCl zur Anwendung kommen sollte, unbedingt andere Kurven ergeben müssen, als solche, bei denen 0,4% NaCl die erste Konzentration darstellt, die das Goldsol noch unverändert läßt. Auch hier zeigt es sich dann, wie bei der Berlinerblaulösung, daß das quantitative Ausmaß wesentlich verstärkt sein kann und da komplette Ausflockungen auftreten, wo die normale Reaktion mit 0,4% NaCl nur Farbdifferenzen gestattet hätte. Die Qualität der Kurve ist dagegen nur in geringem Maße gestört. Ist nun so eine hohe Kolloidempfindlichkeit nur von sehr zweifelhaftem Nutzen, da ihre Vorteile zu teuer erkauft werden müssen, so verwischen sich bei geringem Kolloidempfindlichkeitstiter die Ausflockungsdifferenzen unter Umständen so stark, daß nur ein ziemlich stark subjektives Ermessen noch die Farbennuancierungen entziffern kann. Man kennt solche Goldlösungen, bei denen man kaum feststellen kann, ob es sich bei der einen Verdünnung noch um eine Farbveränderung handelt oder nicht. Die Unterschiede müssen bei der richtigen Lösung prägnant sein, sie dürfen nicht den Eindruck hinterlassen, eine Kurve könne auch anders verlaufen, als sie aufgezeichnet worden ist. Es erscheint uns nicht ausgeschlossen, daß die feineren Unterschiede, die man im Ausfall der Goldsolreaktion der einzelnen Luesformen gemacht hat und die von der Mehrzahl der Autoren doch nur zum Teil anerkannt sind, auf diese Verschiedenheiten in der Kolloidempfindlichkeit zurückgeführt werden müssen. Dieses erscheint besonders deshalb wahrscheinlich, wenn man bedenkt, daß die wechselnde Salzmenge hier zu nicht unbedeutenden Unebenheiten des Kolloidempfindlichkeitstiters Veranlassung geben konnte. Dieser Zusammenhang zwischen Salz- und Kolloidempfindlichkeit ist es besonders, der bei einer Erhöhung der Salzmenge verhängnisvoll werden kann.

ad c) Das Altern der kolloidalen Lösungen ist stets mit besonderer Aufmerksamkeit verfolgt worden. Die Kolloide altern, und die dadurch bedingte Änderung von Eigenschaften führt zu Differenzen in der Reaktionsfähigkeit. *Pick* und *Bechhold* konnten eine spontane Zunahme bzw. ein Auftreten von vasoconstrictorischer Wirkung nativer Seren beobachten. *Biltz* und *Vegesack* konnten bei Benzopurpurinemulsionen zeigen, daß das Altern zunächst sehr rasch vor sich geht, dann langsamer und bei sehr hohen Viscositäten noch langsamer. Von

den Einflüssen des Alterns hängt ab, in welcher Zeit die Körperflüssigkeiten nach ihrer Entnahme spätestens untersucht werden müssen. Vergleichende Untersuchungen über diese Zeitdauer fehlen. Trotzdem ist die Frage hinreichend wichtig, da in jedem Laboratoriumsbetrieb nicht immer die Möglichkeit besteht sofort nach der Entnahme zu untersuchen. *Eskuchen* gibt an, daß die Alkalescenz in vitro bei längerem Stehenlassen zunimmt. Diese Erhöhung der Alkalescenz kann jedoch nicht, wie wir weiter unten noch ausführlicher hervorheben werden, zu einer Änderung in der Ausflockungsfähigkeit führen. Abb. 6 gibt die Kurven von einem luetischen Liquor, Abb. 7 diejenigen von einem Serum wieder, die in Zeiträumen von $^1/_2$, 1, 24, 48 Stunden und 4 Tagen nach der Entnahme an der gleichen Flüssigkeit mit der gleichen Goldsollösung vorgenommen sind. Diese Kurven sind keine sog. Durchschnittskurven; solche ließen sich nicht aufstellen. Es sei bemerkt, daß ein großer Teil

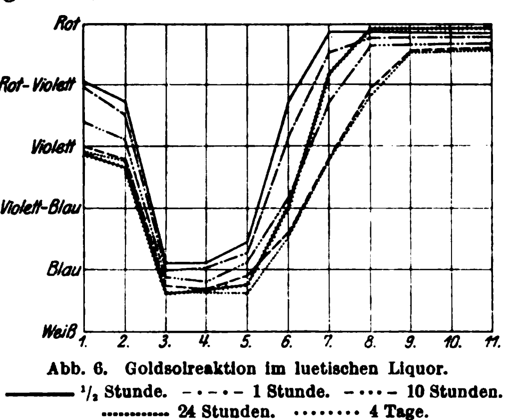


Abb. 6. Goldsolreaktion im luetischen Liquor.
——— $^1/_2$ Stunde. -·-·- 1 Stunde. -···- 10 Stunden. ········· 24 Stunden. ········ 4 Tage.

dieser Flüssigkeiten ein Lagern von mehreren Tagen (eine noch längere Dauer kommt praktisch wohl kaum je in Frage) verträgt, ohne die geringste Einbuße in der Ausflockbarkeit weder im positiven noch negativen Sinne zu erleiden. Nach unserem Material, es handelt sich um 12 Liquores und 22 Seren, war ein derartiges stabiles Verhalten in nicht ganz der Hälfte aller Fälle zu beobachten. In den anderen bildeten sich durch das Stehenlassen — andere die Reaktionsfähigkeit störenden Momente wurden durch die Versuchsanordnung ausgeschlossen — Veränderungen in der Ausflockbarkeit aus, wie sie die beiden Kurven in extremster Form zeigen. Das Charakteristikum dieser Kurven besteht darin, daß sich Farbveränderungen des Goldsols in Verdünnungen vorfinden, die bei frischen Lösungen nicht vorhanden waren. Die Verhältnisse er-

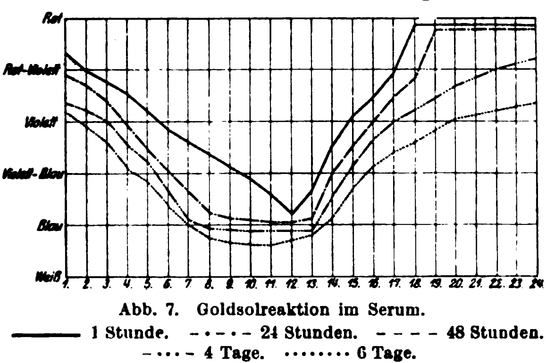


Abb. 7. Goldsolreaktion im Serum.
——— 1 Stunde. -·-·- 24 Stunden. - - - - 48 Stunden. -···- 4 Tage. ········ 6 Tage.

scheinen hier ähnlich, wie wir sie sehen, wenn die Elektrolytempfindlichkeit einer Goldsollösung einen zu hohen Titer besitzt. Die Kurven werden unscharf, die normalerweise vorhandene Zackenform löst sich in leichte Biegungen auf. Diese Veränderungen der Kurve verlaufen nun nicht, bzw. müssen nicht so verlaufen, wie nach den Beobachtungen von *Blitz* und *Vegesack* zu erwarten gewesen wäre, in der Weise, daß sie zuerst schneller und dann langsamer vor sich gehen. Ihr Verlauf ist ganz unregelmäßig. Sie können bereits nach 12 Stunden ihren Höhepunkt erreicht haben, um von da an stationär zu bleiben, oder erst nach 2 oder 3 Tagen in Erscheinung treten. Im allgemeinen bietet diese mit dem Alter einhergehende Instabilität der Körperkolloide keinen Unterschied, ob ein Liquor normale oder durch die luetische Infektion in seinem Eiweißgehalt qualitativ oder quantitativ verändert ist. Jedoch scheint bei luetischen Seren diese leichtere Ausflockbarkeit bis zu einem gewissen Grade vermehrt zu sein; denn wir fanden, daß unter den etwa 50% unserer daraufhin untersuchten Fällen, die überhaupt eine Alterslabilität aufwiesen, im Vergleich zu der Prozentzahl der normalen Seren sich etwa 60 : 40% Veränderungen beobachten ließen. Diese Alterslabilität gibt uns einen gewissen Anhaltspunkt dafür, wann die Goldlösung anzustellen ist. Wenn wir im Ausfall der Reaktion Vergleiche ziehen wollen, dann sollte die Untersuchung keine größere Differenzen als etwa 12 Stunden betragen dürfen. Im Vergleich zu der in den Körperflüssigkeiten doch zweifellos nachgewiesenen Möglichkeit einer mit dem Alter zunehmenden Änderung der Reaktionsfähigkeit spielt eine solche bei den kolloidalen Reagenzien keine Rolle. Eine kolloidale Goldlösung kann über Tage und Monate brauchbar sein. Sie kann durch irgendwelche äußeren Insulte bekannter oder unbekannter Art mehr oder weniger plötzlich zur Ausflockung kommen. Aber sie ist brauchbar oder nicht brauchbar. Eine Zwischenstufe zwischen beiden gibt es nicht. Beobachtet man die oben angegebenen Kriterien der Brauchbarkeitsprüfung einer Lösung, dann hat man genügend Anhaltspunkte für ihre Reaktionsfähigkeit. Diese Kriterien fehlen bei der Prüfung der Körperkolloide. Hier können wir nur durch Ausschaltung der Momente, die erfahrungsgemäß zu einer Beeinflußbarkeit der Ausflockbarkeit führen können, alle Untersuchungen auf eine gemeinsame Basis zu bringen versuchen. Nur eine solche Grundlage gestattet dann die notwendigen Vergleiche.

ad d) Die Sedimentierungszeit unserer kolloidalen Reagenzien ist verschieden. Sie geht parallel der Elektrolytempfindlichkeit. Aus ihrer Dauer ergibt sich die Zeit der Ablesung. Ihr Beginn ist beim Goldsol sofort, im Gegensatz dazu beim kolloidempfindlichen Berlinerblau erst, wie wir im Gegensatz zu den übrigen Autoren beobachteten, frühestens nach $^1/_2$ Stunde. Die langsame Sedimentierungszeit der Berlinerblau-

lösung gibt uns einen Maßstab für den Ausfall der Reaktion. Denn die Unterscheidungsmerkmale in der Stärke der den einzelnen Verdünnungen zukommenden Reaktionen beruhen nur auf dieser langsamen Dauer des Sedimentierens. Es sind keine Unterschiede in der Stärke, sondern nur in der Zeit, mag auch von seiten anderer Autoren ein qualitativer Ausfall der Reaktion betont werden. Die Abb. 8 zeigt deutlich, wie eine am Serum gewonnene Berlinerblaukurve alle sog. qualitativen Unterschiede mit der Dauer ihres Bestehens aufgibt und in den überhaupt veränderten Röhrchen nur eine vollkommene Ausflockung oder Unversehrtheit der Lösung zeigt. Die Reaktion gleicht in dieser Weise vollkommen der Kongorubinreaktion, bei der *Lüers* und *Weigeldt* diese Dauer der Umschlagszeiten mit der Stoppuhr festgestellt haben, da das Endergebnis die Dauer und Art der Farbveränderung nicht mehr erkennen läßt. Diese Prüfung der Umschlagszeit, deren Farbveränderung an einer Standartlösung gemessen wird, hat zu keinem praktisch verwertbaren Resultat geführt. Denn Umschlagszeiten, die nur zwischen wenigen Sekunden differieren, können nicht als genügend eindeutig angesehen werden. Wenn *Eskuchen* schreibt, daß bei der Berlinerblaulösung über $^1/_2$ Stunde hinaus wohl noch eine Verstärkung des Typus, aber keine qualitative Änderung eintreten kann, so stimmt dies nicht mit unseren Beobachtungen überein, nach denen, wie schon gesagt wurde, *jede* Verstärkung des Typus eine *qualitative* Änderung nach sich ziehen *muß*. Dieser Typus baut sich eben nur auf quantitativen Veränderungen auf, und quantitative Differenzen sind deshalb mit qualitativen gleichbedeutend. Sind nun alle Änderungen, die sich bei einer Goldsollösung noch nach der ersten Ablesung, die wohl von seiten *aller* Autoren nach $^1/_2$ Stunde geschieht, und nach der letzten nach 24 Stunden, auf die Körperkolloide zurückzuführen? Unter der Voraussetzung, daß die Versuchsgläser am Orte der Mischung stehen bleiben, ist die Ausflockungsbereitschaft der durch die Körperkolloide zur Ausflockung kommenden Goldlösung groß genug, um gegen äußere Einflüsse noch einige Stunden nach der Mischung unempfindlich zu sein. Nach einer größeren Anzahl von Stunden jedoch können kleine Staubteilchen, die etwa in die Reagensgläser fallen, durch ihre Wirkung als Koagulationszentren zu einer Ausflockung in Verdünnungen führen, die von sich aus nicht verändert worden wären. Es erscheint uns überhaupt nicht klar, warum die Ablesung zu verschiedenen Zeiten geschehen soll. Sofortiges Ablesen gibt einen Überblick, nach welcher Richtung hin sich voraussichtlich die Mischung entwickelt. Ablesen nach 1 Stunde, um eine Vergleichszeit, die den wirklichen Verhältnissen am besten entspricht, anzunehmen, wird als Endresultat angenommen. Ablesen nach 2 Stunden ist überflüssig und kann höchstens zu Irrschlüssen Veranlassung geben. Eine Goldsolreaktion, bei der sich noch

über 1 Stunde hinaus wichtige Unterschiede im Kurvenbild herausstellen und damit auf eine verzögerte Sedimentierungszeit hinweisen, zeigen nur an, daß die Mischung oder andere technische Umstände nicht richtig funktioniert haben. Ihr Ausfall darf keinesfalls im Sinne einer Differenzialdiagnose zwischen luetischen Erkrankungen bewertet werden.

ad e) Im engsten Zusammenhang mit der Sedimentierungszeit kann die Zusatzart und -geschwindigkeit stehen. *Lange* betont, daß die Röhrchen nach dem Zusetzen der Goldlösung geschüttelt werden müssen. Das Maß dieses Schüttelns vermehrt die durch das Aufeinanderwirken der Kolloide bedingte Ausflockungszeit. Diese Verschiebungen in der Ausflockungszeit können unter Umständen höhere Grade annehmen. So konnten wir 2 extreme Fälle vergleichen, in derem einen sehr stark und in dem anderen überhaupt nicht geschüttelt wurde. In dem ersten Versuch ging das Ausflockungsmaximum bis blau und wurde bereits in wenigen Minuten erreicht. Die Übergänge von den einzelnen Konzentrationen waren viel weniger springend als normalerweise. Die Farbveränderungen gingen bei dem (luetischen) Liquor weit nach rechts. Bei dem 2. Versuche wurde eine Verstärkung bis blau überhaupt nicht erreicht, die Ausflockung begann erst nach 10 Minuten, die Zackenbildung mit ihren sprunghaften Veränderungen war an sich prägnanter. Da nun bei den Versuchen die Goldlösung nicht immer in gleicher Weise auf das Liquor-Salzgemisch zufließt, können sich unter Umständen Verhältnisse im Ausfall der Reaktion ergeben, die zu Trugschlüssen führen. Möglicherweise beruhen auch so manche Erfolge oder Nichterfolge einer Behandlung auf derartigen Zufällen. Der Hinweis auf sie soll zeigen, daß sie vorkommen können. Jeder, der mit diesen Kolloidreaktionen arbeitet, muß mit diesen Zufällen vertraut sein, bevor er allzuschnell schwerwiegende Schlüsse aus ihnen zieht. Er muß wissen, daß die Reaktion lange nicht so plump vor sich geht, wie etwa beim Wassermann oder Sachs-Georgi. Die Angaben über die Herstellung der Mastixlösung mit ihren besonderen Forderungen betreff der Zufließungszeit (*Kafka*) dokumentieren, wie sehr man hier diese Verhältnisse berücksichtigt hat. Man sieht sie bei der Goldsolreaktion, welche durch die feineren Farbunterschiede ohnedies von vorneherein mehr gefährdet erscheint, so gut wie vernachlässigt. Erst dann, wenn man auch hier genauere Vorschriften mit allgemeiner Gültigkeit betont hat, wird vielleicht einmal die wichtige Frage, ob sich mittels dieser Methode einwandfreie differentialdiagnostisch verwertbare Kurven der einzelnen Luesformen erzielen lassen, gelöst werden können. An einer systematischen Untersuchung hat es bisher gefehlt, wie man aus den einzelnen Beobachtungen über die Wahrscheinlichkeit derartiger Kurven ersieht. *Abderhalden* hat gezeigt, daß man durch kräftiges Schütteln

Seren inaktivieren kann. Diese Reaktionsweisen der Biokolloide bzw. ihr Verhältnis zu den künstlichen Kolloidlösungen ist im Vergleich dazu ein viel empfindlicherer Vorgang, der dementsprechend auch durch feinere Insulte in seiner Wirkung gestört werden wird.

ad f) Der Einfluß der Temperatur auf den Reaktionsablauf ist von *Weigeldt*, sowie von *Kyrle*, *Brandt* und *Mras* studiert worden. *Weigeldt* hat Versuchsreihen mit Liquor, der dauernd auf Eis gestanden war, und mit solchen, der 30 Minuten bei etwa 53° im Wasserbad inaktiviert worden war, angestellt. Die Resultate waren ziemlich konstant. Normaler Liquor zeigt nach dem Erhitzen in der Regel etwas geringere Veränderungsfähigkeit als vorher, während luetischer stets eine etwas stärkere nach rechts und links erweiterte Verfärbungszone angibt. *Weigeldt* will jedoch aus diesen Ergebnissen nicht auf eine größere Thermostabilität des luetischen Liquors schließen lassen. Im Gegensatz dazu haben *Kyrle*, *Brandt* und *Mras* sehr bedeutende Veränderungen beobachtet. Ein Einfluß der Zimmertemperatur wird von *Weigeldt* nur insofern zugestanden, als er indirekt durch ein Hervorrufen von Fäulnisprozessen im Liquor zu dessen Reaktionsänderung führen könnte. Dieser Umstand kommt jedoch nicht in Betracht, wenn die Untersuchungen nach den oben angegebenen Forderungen innerhalb kurzer Zeit nach der Entnahme gewonnen werden. Wir haben in dieser Zeit niemals einen Unterschied in der Reaktionsfähigkeit einer Körperflüssigkeit wahrnehmen können. Inaktivierten Liquor haben wir nicht untersucht. Dagegen erschien es uns nicht zweckmäßig die Goldlösung auf Eis aufzubewahren. Derartige Lösungen besitzen sehr häufig eine bedeutend verlangsamte Sedimentierungsgeschwindigkeit und sind in der Regel nach $^1/_2$ Stunde nach der Mischung noch nicht so weit, um ein entgültiges Urteil über den Ausfall der Reaktion zu gestatten. Dieses „Auftauen" der Lösung ist mit ihrer Erwärmung auf Zimmertemperatur noch nicht abgeschlossen, und es scheint überhaupt, daß die durch die Abkühlung gesetzten Veränderungen nur zu einem kleinen Teil reversibel sind. Die Reaktion läuft in der Wärme in mäßigem Grade rascher ab als im kalten Zimmer. Da nun bekanntlich in der Übergangszeit gegenüber einem im Winter gut geheizten Zimmer unter Umständen Temperaturdifferenzen von 8° und darüber vorhanden sein können, so kann dieser Moment vielleicht einmal praktische Bedeutung gewinnen. Ausschlaggebend wird er wohl nie sein.

ad g) 2 kolloidale Lösungen flocken einander in der Regel nur dann aus, wenn sie verschiedene Ladung besitzen. Sie müssen zum mindesten im Momente der Reaktion entgegengesetzt geladen sein (*Ellis*). Da aber nun Eiweißkörper amphotere Elektrolyte darstellen, so können sie durch negative und positive Kolloide zur Ausflockung gebracht werden. Unsere gewöhnlichen Kolloidlösungen wandern zur Anode,

sind also negativ geladen. Diese Ladungen stehen in engstem Zusammenhang.

ad h) mit der Wasserstoffionenkonzentration. *Weigeldt* hat auf die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration der Goldsollösung bereits hingewiesen. Es gibt gewisse Vorschriften nach dieser Richtung bei der Herstellung der Lösung. Wenn nun die Teilchen im isoelektrischen Punkt zur Ausfällung gelangen, so ist jedoch damit der Einfluß der Ionenkonzentration (Ph 7,1 stellt bekanntlich die Grenze zwischen sauer und alkalisch dar) noch nicht genügend geklärt, da der isoelektrische Punkt mit dem absoluten Neutralisationspunkt nicht völlig zusammenfällt. Ferner tritt die Entladung und damit die Ausflockung schon früher ein, bevor der isoelektrische Punkt erreicht ist. Die Wasserstoffionenkonzentration geht infolgedessen nicht so absolut mit dem Phänomen der Ausflockung parallel, daß sie sich in jedem Falle bemerkbar machen würde. Die Folge davon wird sein, daß nur bedeutendere Abweichungen der Konzentration die Reaktion beeinflussen werden; dies gilt, was die Herstellung der Lösungen betrifft, als auch die Ausflockungsbereitschaft von Liquor und Goldlösung. Unsere Prüfungen der H-Ionenkonzentration[1]) der Goldlösung sowie an Liquor und Serum haben folgendes Ergebnis gezeitigt. Die Konzentration der Goldlösungen variierte nur zwischen 6,0 und 6,2 Ph. Diese Konzentration war auch bei dem uns von der Firma Imhausen zur Verfügung gestellten Aurolumbal, das sich uns als sehr brauchbares Goldsol erwies, gegeben. Die Liquores variieren zwischen Ph 7,15—7,2—7,25 und 7,3, Seren, und zwar normale und luetische, die an sich keine Verschiedenheiten erkennen ließen, bewegten sich zwischen Ph 7,3 und 7,4. Größere Differenzen wurden in den 14 Fällen niemals beobachtet. Der Liquor war demnach hart an der Umschlagsgrenze nach sauer. Diese Differenzen in der H-Ionenkonzentration hatten keine Veränderung der Ausflockung im Gefolge. Liquores zwischen Ph 7,15 und 7,3, die beide von luetischen Patienten herstammten, zeigten die gleichen Lueszacken mit den stärksten Ausflockungen bei 1 : 160. Normaler Liquor, der überhaupt die Goldlösung unverändert ließ, konnte eine H-Ionenkonzentration in allen genannten Werten besitzen. Das gleiche Ergebnis war bei den Serenkonzentrationen der Fall. Auch hier ergab sich keine Differenz im Ausfall der Reaktion. Serum und Liquor, die täglich über 5 Tage auf ihre Wasserstoffionenkonzentration untersucht wurden, gaben nicht die geringste Veränderung einer solchen an. Wir können daher die Ansicht von *Eskuchen*, daß die Alkalescenz in vitro bei längerem Stehenlassen zunimmt, als keineswegs bewiesen

[1]) Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentrationen wurde von der wissenschaftlichen Zweigstelle der chemischen Fabriken *Merk*, *Böhringer* und *Knoll*, München (Leiter Dr. phil. *Dormann*), vorgenommen.

hinstellen. Auch bleibt sie beim Serum gleich groß, ohne Rücksicht darauf, zu welcher Tageszeit die Entnahme vor sich gegangen ist. Sollten sich diese Reaktionsänderungen in noch subtileren Grenzen vollziehen, als die sind, die mit der Bestimmung der H-Ionenkonzentration nachgewiesen werden können, so spielen sie sicher bei dem Zustandekommen der Kolloidreaktionen keine Rolle. Überhaupt kann die Tageszeit, zu der Serum oder Liquor entnommen sind, betreff der Ausflockungsfähigkeit dieser Flüssigkeiten gänzlich vernachlässigt werden. Wir haben hier niemals irgendwelche gesetzmäßigen Veränderungen gesehen. Selbstverständlich üben stärkere Änderungen in der Alkalität der Körperflüssigkeiten einen bedeutenden Einfluß auf die kolloide Reaktionsfähigkeit durch eine fortschreitende Entladung der Eiweißionen aus. Versetzt man z. B. Serum mit dem 20. Teil seines Volumens Natronlauge, so bleibt bei der Berlinerblaureaktion jede Veränderung aus. *Burton* konnte nachweisen, daß bei zunehmender Elektrolytkonzentration die Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen immer kleiner wird, bis schließlich die Richtung der Wanderung umschlägt. Da nun die Ausflockung entsprechend der Wanderungsgeschwindigkeit Änderungen erfahren kann, so kann auf diese Weise durch Verschiebungen in der Menge des Salzes eine Störung im Kurvenablauf eintreten. Je allmählicher der Elektrolytzusatz erfolgt, desto allmählicher erfolgt auch die Entladung, desto mehr bleibt also die Sedimentierungszeit hinter der Norm zurück. Wir sehen so, daß die oben angezeigten, zunächst nur rein empirisch gewonnenen Resultate mit den Vorgängen der elektrischen Ladung und Entladung vollkommen übereinstimmen.

Die genannten Faktoren zeigen, wie mannigfaltige, an sich in der Hauptsache sicher nicht besonders wirksame Störungen die diagnostische Verwertbarkeit der Kolloidreaktionen beeinflussen können. Dazu kommen noch eine Reihe andere, so z. B. das Licht, das zu einer Überführung von Teilen der Albumine in Globuline (*Dreyer*, *Chalupecky*) ebenfalls Verschiebungen im Reaktionsablauf nach sich ziehen kann. Unsere Kolloidreaktionen haben bisher ihre Brauchbarkeit nur am Liquor bestätigen können. Die Versuche am Serum haben, wenn auch nicht absolut versagt, so dennoch, bis jetzt wenigstens, noch kein allgemein verwertbares Resultat gezeitigt. Serum gibt mit dem Goldsol und der Berlinerblaureaktion ein ganz einheitliches Bild (Abb. 8). Farbveränderungen und Ausflockungen sind absolut konstant und deutlich. Ein Vergleich mit der Wassermannschen Reaktion hat weder beim Goldsol noch bei der Berlinerblaureaktion brauchbare Kurvendifferenzen ergeben. Konnten wir noch in einer früheren Arbeit bei der Goldreaktion nachweisen, daß es bei *einzelnen* Goldlösungen möglich ist, in fast 100% eine vollkommene Übereinstimmung mit dem

Wassermann zu erzielen, indem die luetischen Seren stärker und in höheren Verdünnungen ausgeflockt wurden als die nichtluetischen, so war bei der Berlinerblaureaktion kein irgendwie konstanter oder eindeutiger Unterschied zu bemerken. Da die für die Syphilis typischen Ausflockungen nur an *vereinzelte* Goldlösungen, deren biologische Empfindlichkeit aber nicht zu bestimmen war, gebunden sind, so eignen sie sich nicht für differentialdiagnostische Reaktionen. Auch unsere weiteren Versuche, eine für die Diagnostik des Serums brauchbare Kolloidreaktion zu finden, haben zu keinem Ergebnis geführt.

Wir versuchten weiter, die Reaktionsfähigkeit des Serums zu der Lösung der Frage, welche Körper in den Flüssigkeiten den Ausfall der Reaktion bedingen, heranzuziehen. Derartige ausgedehnte Befunde sind im allgemeinen am Liquor nicht auszuführen, weil dieser weder in so reichlicher Menge, wie Vergleichsversuche bedingen, vorhanden ist, noch überhaupt die Möglichkeit besteht, sich durch mehr-

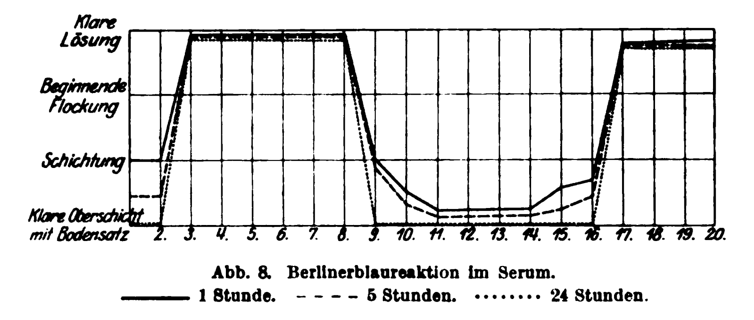


Abb. 8. Berlinerblaureaktion im Serum.
——— 1 Stunde. – – – – 5 Stunden. ········ 24 Stunden.

fache Repunktionen über die Verhältnisse zu orientieren. Das Arbeiten mit dem Liquor hat den Nachteil, daß dieser in normalem Zustande die Goldsollösung unverändert läßt. Er kann daher keinen Überblick über die Gründe der Ausflockung bzw. Schutzwirkung geben. Die Zusammensetzungen von Liquor und Serum sind nicht grundsätzlich verschiedener Natur. Der Liquor ist weniger konzentriert, ausflockende und schützende Kräfte halten sich im Gleichgewicht, sind also für sich nicht nachweisbar. Die Verhältnisse im Serum zeigen im Gegensatz dazu, daß diese Kräfte in ihrer Wirkung auf dritte Kolloide sich spalten und durch Überschüsse des einen oder des anderen aus dem Gleichgewicht geraten. Aber der wichtigste Punkt, der bei diesen Untersuchungen die Möglichkeit des Ersatzes von Liquor durch Serum gestatten läßt, ist bei beiden identisch, nämlich die Qualität der einzelnen Bestandteile. Es gibt keine Körper, die der Liquor im Gegensatz zum Serum enthält, wenn wir von den durch ihre verschwindende Kleinheit gegenüber den wirksamen Eiweißarten sicher unwirksamen Immunkörpern absehen wollen. Die bei den Kolloidreaktionen als bedeutsam

in Betracht kommenden Salze, Eiweißkörper und Lipoide sind hier wie dort vorhanden. Ergeben sich systematische Veränderungen in dem Ausfall der Kurven durch Verschiebungen innerhalb der genannten Bestandteile, so lassen sich die sich aus ihnen ergebenden Schlüsse auch auf die sich bei der Liquorlues vorhandenen Verschiebungen übertragen. Wir haben dann auch, soweit dies bei dem vorhandenen Liquormaterial möglich war, die gleichen Spaltversuche bei den Liquores angestellt, um dadurch die zwar ohne weiteres gültigen Schlüsse zu erhärten. Diese Untersuchungen haben auch, um vorwegzunehmen, die vorgefaßten theoretischen Erwägungen bestätigt.

Eine Erklärung zu der Frage, warum das Serum gegenüber dem Goldsol oder überhaupt allen künstlichen kolloidalen Lösungen gegenüber so ganz anders reagiert als der Liquor, könnte vielleicht darin gesucht werden, daß dieser in seiner Alkalität viel näher dem isoelektrischen Punkt als das Serum steht. Denn wenn auch, wie wir oben erwähnt haben, isoelektrischer Punkt und absoluter Neutralisationspunkt nicht ganz übereinstimmen, so liegen beide doch sehr nahe beisammen. Da nun im isoelektrischen Punkt das Ausflockungsphänomen am stärksten vor sich geht, so wird dort die größte Ausflockungsbereitschaft vorhanden sein, wo dieser schon von Anfang an in größerer Nähe liegt. Der Neutralisationspunkt liegt nun beim Liquor (7,15 : 7,1) wesentlich näher als beim Serum (7,4 : 7,1). Bei den Abhängigkeitsverhältnissen von isoelektrischem und neutralem Punkt kann so die Ausflockungsbereitschaft des Liquors zu einer leichteren Ausflockung führen. Wir sehen ja, daß der Liquor alle möglichen Kurvenbilder aufweisen kann, während das Serum im großen und ganzen immer den gleichen Reaktionsablauf angibt. Es soll durch diese Erklärung natürlich keinesfalls die Ausflockung mit Veränderungen in der Wasserstoffionenkonzentration erklärt werden. Sie soll nur sagen, daß da, wo die Wasserstoffionenkonzentration näher am Neutralisationspunkt steht, auch die elektrischen Ladungsverhältnisse labiler sein werden.

Die Erklärung des Zustandekommens der pathologischen Liquorkurven hat sich in der Hauptsache stets um das Phänomen der Zackenbildung gedreht. Es erschien auffallend, daß das Ausflockungsmaximum nicht der Liquorverdünnung parallelgeht, sondern beim Reihenversuch an irgendeine Konzentration gebunden ist. Jede Zustandsänderung in einem kolloidalen System ist, wenn wir den obigen Ausführungen entsprechend auf diese Punkte nicht mehr eingehen, auf folgende Faktoren zurückzuführen: Salze und entgegengesetzt geladene Kolloide. Letztere Forderung auf *entgegengesetzte* Ladung bedarf insofern einer Einschränkung, als auch unter Umständen wenigstens gleichgeladene Kolloide einander ausflocken können. Der Ausflockungstendenz von Elektrolyten und Kolloiden steht die Schutzwirkung anderer Kolloide

entgegen. Der Aufbau der Kurven wird sich aus einer Kombinierung dieser Faktoren ergeben. Soweit erschien die Erklärung naheliegend und einfach. Das Phänomen der an eine bestimmte Verdünnung geknüpften stärksten Ausflockung suchte man damit zu erklären, daß die Wirksamkeit der schützenden Stoffe bereits zu einer Zeit erlischt, in welcher die Wirksamkeit der ausflockenden Stoffe noch vorhanden ist. Uns erscheint diese Erklärung sehr gezwungen, da die schützenden Körper, wie wir in allen Versuchen nachweisen konnten, noch in einer wesentlich größeren Verdünnung vorhanden sind; wir werden wohl durch weitere Spitzfindigkeiten zu keiner der Wirklichkeit entsprechenden Erklärung gelangen. Es besteht auch keine Notwendigkeit, auf eine derartige Erklärung zurückzugreifen. Die Erklärung ergibt ohne weiteres die bei allen Kolloiden bekannte, nur auf bestimmte Konzentrationen beschränkte Ausflockbarkeit. So wird z. B. das Kongorot durch Elektrolytzusatz nur in einer sehr starken Verdünnung und auch hier nur in einer auf ein kleines Gebiet umrissenen Reaktionsbreite ausgeflockt. Wenn nun derartige einfache Systeme bereits Ausflokkungsergebnisse zeitigen, die nicht chemischen Gesetzen entsprechend verlaufen, so wird dies um so mehr bei den kompliziert gebauten Körperflüssigkeiten der Fall sein müssen. Dieses Zurückgreifen auf bekannte kolloidchemische Gesetze erklärt uns sofort jene Zackenbildungen bei den Reaktionen.

Anscheinend parallel mit unseren Untersuchungen sind über ähnliche Fragen der die Kolloidreaktionen bedingenden Vorgänge von *Sahlgren* Versuche angestellt worden. Diese bewegten sich aber zum größten Teil in etwas anderer Richtung und sind mit den unseren nicht in vollen Einklang zu bringen. *Sahlgren* hat die Faktoren, die zur *Mastix*reaktion führen, geprüft. Er fand, daß durch Alkohol ausgefälltes Eiweiß, das gewaschen und wieder in physiologischer Kochsalzlösung zu der gleichen Menge des ursprünglich verwandten Liquors aufgelöst wurde, bei der Mastixreaktion keine Schutzwirkung gegen das Kochsalz entfaltete. Im Gegensatz dazu ergab die Restlösung, die mit destilliertem Wasser in der Menge des ursprünglich verwendeten Liquors versetzt wurde — der Alkohol wurde verdunstet —, dieselbe Schutzwirkung gegen Kochsalz wie der unbehandelte Liquor. Der Schutzstoff fand sich im Dialysat. Nach diesen Versuchen ist nach *Sahlgren* das Schutzkolloid des Liquors kein Eiweiß oder Lipoidkörper, sondern anorganischer Natur. Durch Erhitzen wurde der Schutzkörper nicht zerstört, was ebenfalls gegen seine Eiweißnatur zu sprechen hätte. *Sahlgren* erhielt ferner, als er die Mastixreaktion an einer der Wasserstoffionenkonzentration des Liquors entsprechenden Phosphatlösung ansetzte, die gleiche Kurve wie mit unbehandeltem Liquor. Die Wasserstoffionenkonzentration wurde von ihm im Liquor mit 7,8 p_H bestimmt,

im Gegensatz zu uns, die wir eine solche im Durchschnitt von nur 7,2 erhalten hatten. Wir haben die Frage der Schutzkolloide an der Goldsollösung studiert.

Entfernen wir das Eiweiß durch Fällung mit Uranylacetat, so ergibt der Rückstand keinen Schutz gegen Elektrolyte. Die Versuchsanordnung war derart, daß zum enteiweißten Serum oder Liquor die Goldlösung hinzugefügt wurde und nach $^1/_2$ Stunde (andere Zeiten ergaben die gleichen Verhältnisse) ein Elektrolyt, der gegen die Lösung in einer seiner Wirksamkeit titrierten Konzentration, die möglichst eng gewählt wurde, zugesetzt wurde. Diese negative Schutzwirkung am enteiweißten Serum war bei normalen und pathologischen Flüssigkeiten vorhanden. Die Schutzstoffe des Liquors und des Serums gegenüber den ausflockenden Elektrolyten sind also betreff der Goldsol- (und der Berlinerblau-) Reaktion zweifellos eiweißhaltiger Natur. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß die Eiweißausfällung andere nicht eiweißhaltige Körper mitgerissen hat. Hier kommen in erster Linie andere Liquor- oder Serumkolloide in Betracht, also in erster Linie Lipoidsubstanzen. Nach den Zusammenstellungen von *Zsigmondy* über die Goldzahlen gehören die Lipoide nicht zu den stärkeren Schutzkörpern. Da die nun außerdem in den erwähnten Körperflüssigkeiten gegenüber den anderen aktiven Kolloiden nur in quantitativ geringer Menge vorkommen, dürfte ihnen, auch wenn wir ihre Mitentfernung bei der Enteiweißung als gegeben annehmen, kaum eine große Rolle beim Zustandekommen von Schutzkurven zustehen. Dazu kommt, daß nicht in *einem* Falle der über 30 untersuchten Flüssigkeiten sich die Spur einer Schutzwirkung im enteiweißten Serum nachweisen ließ, während man doch vielleicht hätte annehmen müssen, daß ein Mitreißen von Lipoidsubstanzen wohl kaum deren ganze Menge in *jedem* Falle hätte entfernen können. Daß ferner durch das Mittel, durch das die Enteiweißung eingeleitet wurde, nicht etwa chemische Umsetzungen mit der die Schutzwirkung auslösenden Substanz, die zu deren Vernichtung geführt hätten, aufgelöst worden sind, wird dadurch unwahrscheinlich, daß wir bei *allen* Arten des Enteiweißens diese Schutzwirkung vermißt hatten. Unsere Untersuchungen haben demnach wohl eindeutig die Identität der Schutzkräfte mit Eiweißsubstanzen ergeben. Dieses Ergebnis wird noch auf anderem Wege damit bekräftigt, daß, wie wir noch ausführen werden, die weiteren Untersuchungen die Fraktion dieses schützenden Eiweißkörpers ergeben haben. Es ist nun die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß bei der Mastixlösung andere Substanzen als wirksames Prinzip wirken als etwa beim Goldsol und dem Berlinerblau. Die Dispersitätsgrade und der ganze physikalisch-chemische Aufbau ist ja beim Mastix so sehr von dem der Gold- und der Berlinerblaulösung verschieden. Die Elektrolytempfindlichkeit ist

ebenfalls bei der Goldsol- und der Berlinerblaulösung auf der einen und der Mastixlösung auf der anderen Seite nicht unbeträchtlichen Differenzen unterworfen. Da ferner zwischen der Ausflockung verschiedener kolloidaler Lösungen die Verhältnisse und Größen der elektrischen Ladung eine bedeutende Rolle spielen, wäre es denkbar, daß Stoffe in dem einen Falle eine starke kolloidchemische Affinität besitzen, während sie in dem anderen wirkungslos sind. Den Schutzstoffen kommt nur eine relative Wirkung zu, die sich gegenüber den einzelnen Kolloiden verschieden verhalten kann. Es ist nun notwendig, noch auf einen prinzipiellen Unterschied in den Versuchen von *Sahlgren* hinzuweisen, der darin besteht, daß *Sahlgren* die Schutzwirkung in einem anorganischen, molekulardispersen Stoffe sucht. Er negiert demnach, daß die Schutzwirkung des Liquors von Kolloiden ausgehe. Ihre Wirkung auf die ausflockenden Kräfte, die bei der Mastixreaktion zur Verfügung stehen, würden im engsten Zusammenhang mit der Wasserstoffionenkonzentration zu beurteilen sein. *Sahlgren* führt dabei nicht aus, wie dieser Einfluß auf die Wasserstoffionenkonzentration zu erfolgen habe. Es könnte sich dabei wohl nur in der Weise handeln, daß die Salze des Liquors mit dem zugesetzten Elektrolyt eine Verbindung eingehen, deren Ausflockungsfähigkeit diejenige des Elektrolyts allein bedeutend vermindern bzw. aufheben würde. Die ausflockende Kochsalzmenge kann dann nicht mehr als Elektrolyt wirken, sondern erwiese sich der Mastixlösung gegenüber als indifferent. Es dürfte nach unseren Untersuchungen nicht angängig sein, wie *Sahlgren* es tut, die Schutzstoffe des Liquors *prinzipiell* als anorganischer Natur anzusprechen. Es würde diese auch sämtlichen Untersuchungen von *Zsigmondy* und den übrigen Autoren widersprechen, die als einer hohen Schutzwirkung fähig solche Eiweißkörper gefunden haben, welche in der Körperflüssigkeit wie im Liquor vorkommen, und deren Schutzfähigkeiten insbesondere gegenüber dem Goldsol hinreichend bekannt und erforscht sind. Gegenüber der Mastixlösung können, wie erwähnt, seine Ansichten vielleicht auf Richtigkeit beruhen, wenn sie auch in so einseitiger Weise zum mindesten sehr merkwürdig sind.

Unsere eigenen Untersuchungen versuchten ferner die Frage der durch die einzelnen Liquor- bzw. Serumbestandteile verursachten Zustandsänderungen bei der Goldsolreaktion zu klären. Die Untersuchung erstreckte sich auf folgende Bestandteile:

a) Globuline,
b) Albumine,
c) Salze,
d) Zucker,
e) Fette,
f) Hämoglobin.

Zu a) Unter den Globulinen lassen sich in der Hauptsache 3 Arten in den erwähnten Körperflüssigkeiten unterscheiden: Fibringlobulin, Euglobulin und Pseudoglobulin. Eine *vollständige* sichere Trennung dieser Fraktionen ist bisher nicht gelungen. Es ist jedoch möglich, eine ungefähre Spaltung zu erzielen, welche die einzelnen Fraktionen in diejenigen Teile zerlegt, die besondere physikalisch-chemische Eigenschaften besitzen. Übergänge, die von den Fraktionen zu den anderen bestehen, werden selbstverständlich nicht berücksichtigt. Das Fibringlobulin ist im Serum nur in sehr geringer Menge vorhanden. Das Euglobulin ist die im Wasser unlösliche Globulinfraktion. Es gelingt, die 3 Fraktionen *prinzipiell* getrennt zu erhalten. Das Fibringlobulin wird bereits durch 28% Sättigung mit einer Ammonsulfatlösung gefällt. Euglobulin flockt erst bei 33% Sättigung aus und Pseudoglobulin und die ihm nahestehenden Übergänge von Euglobulin werden erst bei einer Sättigung mit einer 50% Lösung gefällt. Die Reaktionsfähigkeit der einzelnen Fraktionen läßt sich daher verfolgen. Versucht man, die einzelnen Fraktionen durch weitere differenzierte Sättigung mit Ammonsulfat (17%, 28%, 40%) weiter zu spalten, so kann es vielleicht gelingen, die Übergänge besser herauszustellen. Fällen wir so auf diese Weise zuerst das Fibringlobulin, dann können wir im Rückstand die Reaktionseigenschaften von Euglobulin und Pseudoglobulin beobachten. Die Ausfallserscheinungen gegenüber der normalen Kurve geben diejenigen des Fibroglobulins an. Fällen wir weiter oder unterwerfen wir die zu untersuchende Flüssigkeit der Dialyse, dann haben wir die Reaktion des Pseudoglobulins oder, wenn wir die nicht vorbehandelte Flüssigkeit ohne jede Fällung dialysieren, dann sehen wir noch die Einflüsse von Fibringlobulin und Pseudoglobulin. Fällen wir weiter bei einer Sättigung von 50% Ammonsulfat, dann enthält das Serum noch sämtliche Bestandteile ohne seine Globulinfraktionen. Mit dem Globulin wird regelmäßig das Nucleoproteid ausgefällt.

Zu b) Nach der Entfernung von Globulin sind im Serum oder Liquor an Eiweißbestandteilen noch die Albumine vorhanden. Es handelt sich bei diesen um ein Gemenge von mindestens 2 Eiweißkörpern, die einzeln nicht erhalten werden können. Sättigt man das halb mit Ammonsulfat gesättigte Serum nun vollständig mit dem Salze aus, dann wird das Albumin entfernt und wir können im Rest die Differenzen nachweisen, die sich in der Reaktion ergeben haben. Diese zeigen demnach die Reaktionseigenschaften der Albumine an. Das Gesamteiweiß weisen wir in seiner Reaktionseigenschaft indirekt dann nach, wenn wir Serum und Liquor enteiweißen, z. B. mit Uranylacetat.

Zu c) Die Wirksamkeit der Salze können wir nur in deren Gesamtheit durch Dialyse zur Beobachtung führen. Da jedoch bei dieser auch das Euglobulin zur Ausfällung gelangt, darf Serum oder Liquor nach

der Dialyse nicht filtriert werden. Das ausgefallene Euglobulin wird durch die sich bei der Verdünnung hinzugefügte Salzmenge wieder in Lösung gebracht. Wir können dessen Wirkung auch durch Berechnung nach der oben angegebenen Art seiner Fraktionsausfällung erfahren.

Zu d) Zucker ist als physiologischer Bestandteil im Serum vorhanden. Ein Teil davon ist an Eiweiß gebunden und wird mit dessen Fällung entfernt (*Hammarsten*). Ein bedeutender Teil des Zuckers kann auch durch Dialyse aus dem Serum beseitigt werden (*Asher* und *Rosenfeld*, *Michaelis*, *Rona*). Wir sind demnach nicht imstande, den Blutzucker in seiner Wirkung auf die Kolloide direkt nachzuweisen. Seine Unwirksamkeit nach dieser Richtung ergibt sich aber genügend daraus, daß alle diejenigen Bestandteile, um hier vorwegzunehmen, die durch Dialyse entfernt werden, abgesehen vom Euglobulin, für das Zustandekommen der Kurve nicht in Betracht kommen.

Zu e) Fett kommt in wechselnder Menge sowohl als Neutralfett wie als Fettsäuren vor. Zu den Lipoiden gehören Phosphatide und Cholesterin. Den Einfluß dieser Fettsubstanzen auf die Kurvenbildung können wir nicht bestimmen. Die Menge der Fettsubstanzen im Serum bewegt sich nach Analysen von *Hoppe-Seyler* und *Hammarsten* zwischen 1 und 2 Teilen auf 1000 Teilen Plasma, ist also im Vergleich zu den übrigen gegenüber kolloiden Lösungen sehr aktiven anderen Serumbestandteilen sehr niedrig. Sie werden daher wohl bei den Zustandsänderungen kolloider Systeme höchstens eine untergeordnete Rolle spielen können, insbesondere, da wir das Zustandekommen der Kurven genügend aus anderen Bestandteilen der Seren erklären können.

Zu f) Eine besondere Bedeutung kommt den Einflüssen zu, die Hämoglobinbeimischung zum Liquor nach sich ziehen kann. Verändert ein Zusatz von Blutfarbstoff zum Liquor oder zum Serum dessen Reaktionsfähigkeit in konstanter Weise, dann läßt sich daraus die Art dieser Wirksamkeit ablesen. Beide, bluthaltiger Liquor und hämolytisches Serum, sind leicht zu erhalten. Es war daher möglich, auch diese Fragen einer eingehenden Prüfung zu unterziehen.

An sonstigen Blutbestandteilen kommen wohl nur Spuren in Betracht, die wir vernachlässigen dürfen, um so mehr, als die übrigen Untersuchungen es nicht nötig machen, noch nach anderen Hilfsgrößen bei der Kurvenbildung zu suchen.

Die Goldsolreaktion zeigt nach einer 28% Sättigung mit Ammonsulfat konstant folgendes Bild (Abb. 9): Im 1. Glas (wir begannen mit einer Menge von 0,4 Serumflüssigkeit, weil durch die Verdünnung mit der Ammonsulfatlösung das Serum um die Hälfte reduziert wurde) eine geringe Ausflockung bis ins Rotviolett, die durch die noch in der Flüssigkeit enthaltene Elektrolytmenge bedingt wird. Die stärkste

Ausflockung bis Violettblau bzw. Blau wird im 7., 8. und 9. Gläschen erreicht, schwankt in diesen Grenzen bei den einzelnen Seren in konstanter Weise. Die höchste Zacke geht in den folgenden Röhrchen wieder bogenförmig zur Horizontalen zurück, um diese etwa im 15. Gläschen zu erreichen. Gegenüber der Kurve bei dem unbehandelten Serum findet sich also eine starke Verkürzung der Ausflockungslinie, während die Intensität dieser kaum eine besondere Einbuße erlitten hat. Bei einigen Versuchen blieb die Kurve nach der Entfernung des Fibringlobulins in ihrer stärksten Ausflockung, die bis Blauweiß ging, in mäßiger Ausdehnung hinter der völligen Ausflockung bei der normalen Kurve zurück. Stets wurde der höchste Grad der Ausflockung in den gleichen Verdünnungsreihen erreicht. Eine Verschiebung des Ausflockungsmaximums nach rechts oder links war niemals zu beobachten. Der

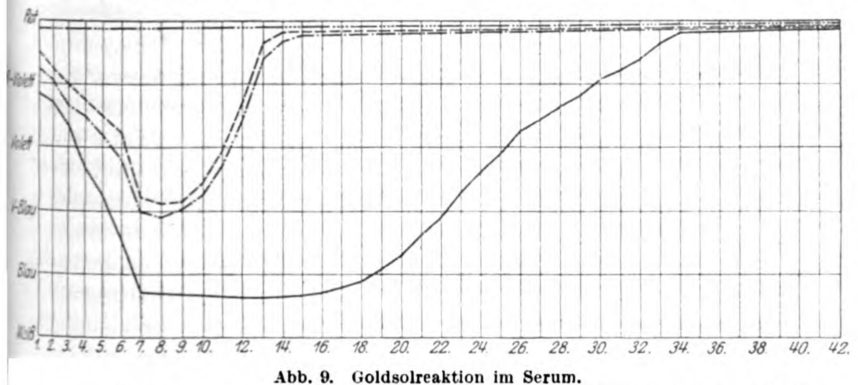


Abb. 9. Goldsolreaktion im Serum.
——— Normal. -·-·- 28% – – – – 33% -···- 50% Sättigung mit Ammonsulfat.

Unterschied gegenüber der normalen Kurve liegt nur darin, daß diese noch in wesentlich höheren Verdünnungen verändert ist. Die Qualität bleibt die gleiche. Dem Fibringlobulin steht demnach ein hohes Ausflockungsvermögen gegen das Goldsol zu, das um so höher gewertet werden muß, da sein quantitativer Anteil im Vergleich zu den übrigen Globulinen im Serum sich wie 1 : 8 verhält. Im luetischen Liquor (Abb. 10) sehen wir nach der Entfernung der durch 25% Sättigung mit Ammonsulfatlösung gefällten Globulinfraktion nur eine ganz geringe Verminderung der quantitativen Kurvenintensität, die darauf zurückzuführen ist, daß der Liquor diese Fraktion anscheinend nur in Spuren enthält. In über der Hälfte der 10 zur Untersuchung kommenden Liquores wurde durch diese Fällung überhaupt keine Änderung im Kurvenbild erzielt. Die weite Ausdehnung der Serumkurve, die noch in über Millionen gehenden Verdünnungen Farbveränderungen aufweist, ist als Produkt der im Serum vorhandenen Fibringlobuline anzusehen. Schon hieraus ergibt sich, warum das Serum eine Kurve

die der normale und der pathologische Liquor nicht besitzen kann, da ihm auch bei syphilitischer Erkrankung diese Globulinfraktion abgeht.

Führen wir die Sättigung weiter und nehmen eine solche von 33%, die also Fibringlobulin und Euglobulin zur Ausfällung bringt, so tritt abermals eine Verminderung der Kurvenintensität ein, welche sich aber gegenüber der reinen Fibringlobulinfällung in sehr mäßigen Grenzen hält. Die stärkste Ausflockung bleibt auch weiterhin an die 7. bis 9. Verdünnung gebunden, die Kurve erreicht etwa im 14. oder 15. Reagensglas wieder die Horizontale. In einer größeren Anzahl von Blutseren war ein Einfluß des Euglobulins so gut wie nicht zu bemerken. Diese Reaktionsfähigkeit des Euglobulins im Sinne einer Ausflockung, die sich in äußerst niedrigen Grenzen hält, war schon deshalb zu erwarten, weil die Dialyse des Serums, die zu einer Ausfällung des wasserunlöslichen Euglobulins führt, die Zusammensetzung der Kurve, wie bereits auch von anderer Seite (*Kafka*) betont worden ist, so gut wie nicht beeinflußt. Auch die luetische Liquorzacke bleibt durch die 33 proz. Sättigung so gut wie unverändert. Die Fraktion des Euglobulins ist wie diejenige des Fibringlobulins nicht imstande, Verschiebungen im Ausflockungstyp hervorzubringen, wenigstens nicht bei der Goldsolreaktion.

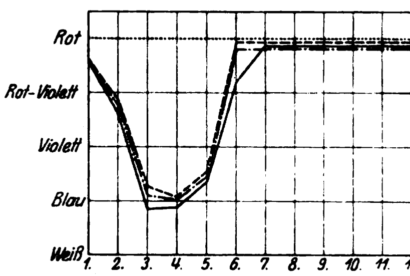


Abb. 10. Goldsolreaktion im luetischen Liquor. ——— Normal. -·-·- 28% Sättigung. - - - - 33% Sättigung. ······ 50% Sättigung.

Bei luetischen Seren, die, wie betont, zu stärkeren Ausflockungskurven, die sich noch über höhere Verdünnungen hinziehen, neigen, ist die Verminderung durch die entsprechenden Ammonsulfatsättigungen ganz analog den sonstigen Serumkurven. Sie lassen nicht erkennen, daß etwa Fibringlobulin in höherem Maße an der vorhandenen Eiweißvermehrung beteiligt wäre. Dessen Entfernung führt hier zu keiner stärkeren Verminderung der Ausflockung als auch bei der normalen Kurve. Wäre diese Eiweißvermehrung vor allem zugunsten des Fibringlobulins vor sich gegangen, so müßte dessen Fällung die Ausflockung so stark reduzieren, daß das Endergebnis sich ähnlich verhalten müßte wie bei der normalen Serumkurve. Dies ist jedoch nicht der Fall. Die Kurve zeigt bei den syphilitischen Seren, die über diese sich in die hohen Verdünnungsreihen sich erstreckenden Ausflockungstendenzen verfügen, nach der Fällung des Fibringlobulins noch immer eine stärkere quantitative Ausflockungskurve als die normale Serumkurve bei entsprechender Vorbehandlung. Die Eiweißvermehrung ist demnach nicht durch eine Vermehrung des Fibringlobulins bedingt.

Bei einer Sättigung mit 40proz. Ammonsulfat erleidet die vorbehandelte Kurve so gut wie keine Verminderung der Ausflockung. Es scheinen demnach Globuline, die bei dieser Fällung zur Ausflockung gelangen, nur in verschwindenden Mengen vorhanden zu sein. Die Grenzen, die zwischen den bei 33 proz. Sättigung zur Ausflockung kommenden Euglobulinen und den erst bei 50 proz. Sättigung ausfallenden Pseudoglobulinen bestehen, ergeben sich bei der Unwirksamkeit einer 40 proz. Sättigung als sehr eng. Dagegen zeigt die Kurve, wenn wir das Pseudoglobulin ausfällen, einen vollkommen horizontalen Verlauf. Die ausflockenden Kräfte sind damit aus Serum und Liquor entfernt oder zum mindesten durch Gegenkräfte derart im Gleichgewicht gehalten, daß ihre Ausflockungstendenzen nicht mehr sichtbar werden können. Das Pseudoglobulin ist, wie dieser Versuch klar ergibt, für sich imstande, die typische Lueszacke bzw. diejenige des Serums zu erzeugen. Den einzelnen Globulinfraktionen scheint mit Ausnahme des Pseudoglobulins kein sehr bedeutender Einfluß auf die Tiefe der Reaktion (bis Blau oder Blauweiß) zuzukommen, da nach der Entfernung der beiden ersten Fraktionen die Intensität der Kurve kaum eine wesentliche Verkürzung erfährt. Es läßt sich daraus wohl ableiten, daß eine Summierung gleichgesinnter Kräfte, wie die der 3 Globulinfraktionen, eher zu einer mäßig starken Ausflockung in höheren Verdünnungsreihen führen wird, als zu intensiveren Farbenveränderungen in den optimalen Konzentrationen. Denn die Spaltung der Fraktionen hat ja einen gewissen Einfluß auch auf die Tiefe der Reaktion gezeigt, wenngleich dieser sich, wie hervorgehoben, in sehr mäßigen Grenzen hielt. Im Prinzip sind die einzelnen Globulinfraktionen gegenüber dem Goldsol von gleichgesinnter Tendenz, die sich nur in der Intensität der Kräfte unterscheidet. *Sahlgren* konnte an der Mastixlösung durch eine der unsrigen umgekehrte Technik — er löste die einzelnen Fraktionsniederschläge nach der Dialyse durch Hinzufügen von Kochsalz und Phosphatmischung wieder auf und bestimmte darin deren positive oder negative Ausflokkungseigenschaften — andere Ergebnisse buchen. So fand er bei der pathologischen Mastixkurve, daß diese durch Fibringlobulin am meisten und am stärksten nach links ausgeflockt wird. Die folgenden Fraktionen ergaben immer schwächere Ausflockung und das Ausflockungsmaximum lag immer weiter nach rechts. *Sahlgren* stimmt somit bei den starken Ausflockungseigenschaften des Fibringlobulins mit unseren Ergebnissen überein, während die Verschieblichkeiten im Ausflockungsmaximum unseren Beobachtungen nicht entsprechen. Diese Differenzen gleicher Körper gegenüber verschiedenen kolloidalen Lösungen können auf den Dispersitätsgrad dieser Lösungen zurückzuführen sein, der schon bei mäßigen Verschiebungen nach oben und unten zu wesentlich geänderten Fällungen und auch Schutzbildungen Veranlassung geben kann.

Prosch konnte so bei Goldlösungen, die eine verschiedene Lineardimension der Goldteilchen aufwiesen, zeigen, daß die Teilchengröße des Goldes für die Fällungswerte ausschlaggebend ist. So mußte z. B. von einer untersuchten Albumose, um ein Goldsol zu fällen, dessen Teilchen eine um die Hälfte kleinere Lineardimension besaßen, eine dreimal größere Menge verwandt werden. Unterschiede im Dispersitätsgrad können, wie *Prosch* nachwies, in einer Eiweißlösung zu einer Fällung der kolloidalen Lösung, in einer anderen zu einer völligen Unversehrtheit in der Kurvenbildung führen. Es wäre auch aus diesen Gesichtspunkten heraus denkbar, daß in der Genese der Gold- und Mastixkurven die gleichen chemisch-physikalischen Körper von Liquor und Serum zu verschiedenen Ausflockungsergebnissen führen würden.

Sind die Globuline aus Serum und Liquor entfernt, dann ergibt die nur mehr Albumine enthaltene Lösung keine Spur von Ausflockung mehr. Dieser negative Einfluß der Restlösung deutet, wie hingewiesen, entweder auf eine gegenüber dem Goldsol indifferente oder schützende Eigenschaft der Albumine oder auf die Möglichkeit, daß noch in der Lösung befindliche ausflockende Körper durch schützende Stoffe im Sichtbarwerden gehemmt sind. Es gelingt nicht, in der Lösung noch derartige ausflockende Körper nachzuweisen, weder durch völlige Enteiweißung, noch durch Dialyse. Es wäre höchstens denkbar, daß die vielleicht noch in der Lösung befindlichen kolloidalen Stoffe, abgesehen von den Albuminen, die sicher keine ausflockende Wirkung entfalten, eine solche besitzen. Anzunehmen ist eine derartige Möglichkeit nicht, da, wie oben ausgeführt, diesen Kolloiden ein größerer Einfluß beim Zustandekommen der Ausflockungskurve sicher nicht zuzuschreiben ist. Es kann sich, wenn überhaupt, nur um so geringe Kräfte handeln, daß die im Vergleich zu der starken Aktivität der einzelnen Globulinfraktionen völlig vernachlässigt werden können. Den noch in der Lösung vorhandenen Albuminen ist eine schützende Wirkung auf die Goldkolloide zuzuerkennen. Es läßt sich dieser Goldschutz, der für das Albumin an sich schon längst nachgewiesen ist, und seine Einreihung etwa in die 2. Klasse der Schutzkolloide nach *Zsigmondy* veranlaßt hat, im Serum dadurch sichtbar machen, daß man Elektrolyte in einer Konzentration zufügt, die das reine Goldsol verändern. Diese Veränderung bleibt in den höheren Verdünnungen, in denen das Albumin noch in genügender Menge vorhanden ist, aus oder weist nur geringe Farbdifferenzen auf. Nicht geklärt ist die Frage, ob dem Albumin die Fähigkeit zusteht, die Ausflockungstendenzen der Globuline in ihrer sichtbaren Wirkung zu beeinflussen. Ist die Goldkurve der Ausdruck der reinen Globulinfällung oder setzt sie sich aus einer Resultante der fällenden und ausflockenden Kräfte zusammen? Wir versuchten dieser Frage dadurch näherzukommen, daß wir in Anlehnung an die von *Sahl-*

gren bei seinen Versuchen zur Feststellung der Einwirkung der Globuline angewandte Technik zuerst bei einer Sättigung mit Ammonsulfat von 50% sämtliche Globuline entfernten. Das Zentrifugat wurde mehrmals in destilliertem Wasser und physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und wieder bis zur Menge des vorher vorhandenen Serums mit physiologischer Kochsalzlösung ausgefüllt. Diese neue Lösung wurde in Vergleich mit der Goldsolkurve des normalen Liquors gestellt. Abb. 11 gibt die beiden Goldsolreaktionen an. Man sieht kaum eine Verstärkung der Kurve in der vorbehandelten albuminfreien Lösung gegenüber dem albuminhaltigen Serum. Wir dürfen jedoch aus diesem Ergebnis wohl kaum ableiten, daß der Albuminschutz im Vergleich zu den stark fällenden Kräften der Globuline nicht in Betracht kommt. Diese Ausflockungstechnik wird zweifellos größere Fehler nach sich

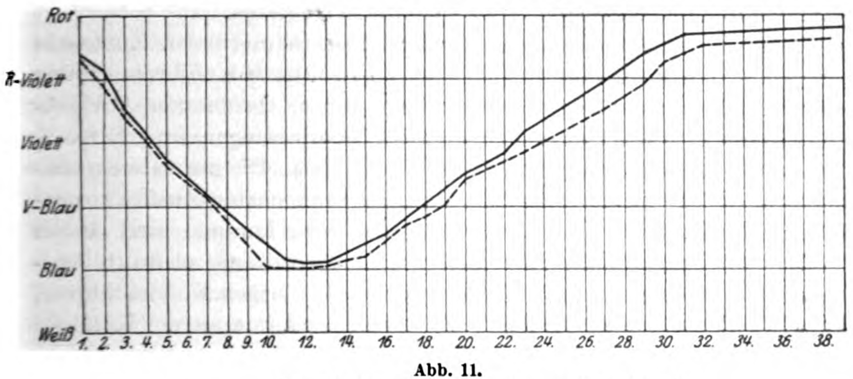


Abb. 11.

——— Normales Serum. - - - - Serum ohne Albumine.

ziehen, da es nicht sicher ist, daß wieder sämtliche Globuline wenigstens *sofort* in Lösung gehen. Auch besteht die Möglichkeit, daß das ausfällende Ammonsulfat am Globulin Veränderungen nach sich zieht, die wohl nicht chemisch, aber doch in der kolloidalen Reaktionsfähigkeit dieser Körper von Einfluß sind. Anzunehmen ist eine Unwirksamkeit der Albumine bei Anwesenheit der Globuline nicht. Eine Vermehrung der Globuline im Serum oder Liquor muß zu einer Verstärkung der Ausflockungskurve führen. In gewissen Grenzen kann diese Vermehrung durch eine gleichmäßige Zunahme der Albumine voraussichtlich gehemmt werden; sie wird um so größer, je mehr sich die Vermehrung der Globuline auf Kosten der Albumine gestaltet. Bei Prozessen mit erhöhtem pathologischen Eiweißzerfall verkleinert sich der sog. Eiweißquotient (Albumine, Globuline), der schon physiologischerweise negativen Wert, 24,6 : 38,4, besitzt (*Erben, P. Th. Müller*). Im Liquor gibt uns die Kurve diese Veränderung der Eiweißvermehrung und -qualität an, im Serum fehlt ein konstanter Veränderungstyp. Es ist

sehr naheliegend, diesen Umstand durch folgende Überlegungen zu erklären. Der normale Liquor mit seinem niedrigen Eiweißgehalt, der natürlich auch kleine Mengen von Globulinen und Albuminen nach sich zieht, ist nicht imstande, das Goldsol zu verändern. Diese Veränderungsunfähigkeit schließt aber nicht in sich, daß er das Goldsol überhaupt nicht beeinflussen kann. Der Farbveränderung geht eine zunächst geringe Änderung des Dispersitätsgrades einher, die wohl zu einem Zusammenfließen von Goldteilchen führt, aber als solche noch nicht sichtbar wird. In diesem Zustand befindet sich der normale Liquor. Treten nun bei pathologischen Zuständen Veränderungen im Globulin-Albumingehalt oder Eiweißvermehrungen auf, so wird der Liquor, der in normalem Zustande bereits an der Schwelle seiner Reaktionsfähigkeit steht, schon bei geringen Veränderungen seiner Zusammensetzung mit einer Ausflockung des Goldsols reagieren. Im Serum ist die Menge der reaktionsfähigen Körper schon im normalen Zustande groß genug, um Farbveränderungen im Goldsol herbeizuführen. Diese Veränderungen entsprechen bereits einem hohen Grade von Ausflokkungsfähigkeit. Im Vergleich zu diesen Globulinmengen sind Eiweißvermehrungen nur in sehr mäßigem Grade möglich. Die normale Serumkurve, die anscheinend bereits den für Globulin höchsten Ausflockungstyp erreicht hat oder ihm zum mindesten nahe kommt, wird durch dessen Vermehrung nicht oder nur in geringem, wenig charakteristischem Ausmaß verstärkt. Wir wissen ja aus der übrigen Kolloidchemie, daß Überschüsse ausflockender Elektrolyte oder anderer Kolloide entweder keine Verstärkung der Ausflockung oder sogar im umgekehrten Sinne wirken können. Im Liquor ist offenbar diese optimale Globulinmenge erst spät erreicht.

Gegenüber den beiden Eiweißbestandteilen kommen die übrigen im Serum oder Liquor enthaltenen Bestandteile nicht in Betracht, abgesehen davon, daß es uns überhaupt nicht gelungen ist, bei ihnen einwandfrei einen solchen Einfluß festzustellen. Insbesondere gilt dies für die Anwesenheit der Salze. Eine Dialyse von Serum und Liquor, wodurch bei genügender Dauer (bis zu 3 Tagen) sämtliche Salze entfernt wurden, bleibt ohne jeden, wenn wir von der geringen auf das Euglobulin zurückzuführenden Verminderung in der Quantität der Ausflockung absehen wollen, Einfluß beim Zustandekommen der Kurven. Es gibt keine Summierung der ausflockenden Kräfte der Globuline mit solchen der Elektrolyte, die offenbar in zu geringer Menge vorhanden sind. Das einzige Zugeständnis wäre hier, daß beim Serum vielleicht die im 1. Glas vorhandene geringe Farbveränderung darauf zurückzuführen wäre. Die im Serum vorhandene Salzmenge entspricht bekanntlich einem Kochsalzgehalt von etwa 0,85%. In 0,2 Serum, mit welcher Menge wir bei der Verdünnungsreihe beginnen, wären demnach

etwa 0,15% NaCl vorhanden, die sich durch die Verdünnung im 2. Glas auf weniger als 0,1% verringern würden. Ein empfindliches Goldsol, das bei einer Verdünnung mit 1,0 ccm einer 0,4 proz. Kochsalzlösung unverändert bleibt, könnte möglicherweise bei einer solchen von einigen Zentigrammen mehr eine geringe Farbveränderung erleiden.

Eine besondere Betrachtung verdient der Zusatz von Blutfarbstoff zum Serum und Liquor. Hämolytischer Liquor ergibt bekanntlich eine Veränderung der Kurvenbildung, die eine Verschiebung der optimalen Ausflockung nach rechts bedeutet. Im Serum bedingt der Hämoglobinzusatz vereinzelt, aber keineswegs konstant eine geringe Vermehrung der Ausflockung bis zu einer Verdünnung von 1 : 80 000 000, entsprechend dem 38. Glas. Das Hämoglobin würde sich demnach als ein stark ausflockender Körper erweisen, der das Kolloidgemisch im Liquor derartig beeinflussen kann, daß es zu einer qualitativen Veränderung seiner Reaktionsfähigkeit kommt. Im Serum ist der Einfluß auf dessen aktive Kolloide zu gering, als daß ebenfalls eine solche Änderung im qualitativen Kurventyp auftreten könnte. Bei allen Versuchen, die eine Änderung in dem Kolloidgemisch nach sich ziehen, sehen wir stets das gleiche Phänomen. Im Liquor kommt es häufig zu qualitativen Differenzen im Kurvenbild, im Serum werden höchstens quantitative Änderungen hervorgerufen. Das Serum-Goldgemisch erweist sich in seiner Reaktionsbreite zueinander als wesentlich unempfindlicher und dadurch im Kurvenbild konstanter als das Gemisch von Liquorkolloiden und kolloidalem Sol. In diesen Tatsachen liegt die Ursache, warum es bisher nicht gelang, das System der Kolloidreaktionen, das sich bei der Liquoruntersuchung als ein wesentlicher Bestandteil, auf den heute nicht mehr verzichtet werden darf, unserer Methoden erwiesen haben, auf die Serumdiagnostik zu übertragen. Auf Grund unserer Beobachtungen erscheint es auch nicht wahrscheinlich, daß dies gelingen wird, zum mindesten nicht in einer den Liquorreaktionen analogen Technik.

Ergebnisse.

1. Der Versuch, neue kolloidale Flüssigkeiten, wie Kongorot, Nachtblau, Hämoglobin, Schwefel, Jodsilber usw., zur Liquordiagnostik heranzuziehen, war ohne Erfolg. Nur kolloidales Quecksilber, dessen Vorzüge in einer im Vergleich zum Goldsol großen Stabilität und Einheitlichkeit der Lösung beruhen, ergab einigermaßen charakteristische Kurven. Da jedoch diese keinen diagnostisch verwertbaren Typus hervorbringen, bietet auch die kolloidale Quecksilberreaktion keinen Fortschritt gegenüber den bekannten Methoden.

2. Die beiden Gruppen der angewandten Reaktionen, deren Ausfall an dem Grade der Ausflockung bzw. dem der Schutzwirkung ab-

gelesen wird, sind nicht grundsätzlicher Verschiedenheit. In beiden liegen Schutz und Ausflockung neben- und ineinander. Auch in den typischen Ausflockungsreaktionen, wie z. B. dem Goldsol, läßt sich dieser Schutz kurvenmäßig nachweisen, wie dies durch unsere Untersuchungen und in anderer Weise durch *Kafka* geschah. Praktisch verwertbar ist eine derartige Goldschutzreaktion wegen der Inkonstanz ihrer Erscheinungen nicht, ebensowenig, wie uns dies in Nachprüfung der Kongorubinreaktion nach *Bonsmann*, *Lüers* und *Weigeldt* möglich war.

3. Der Vorversuch *Kafkas* zum Zwecke der Elektrolytempfindlichkeit, den schon *Mras* und *Brandt* von einem anderen Standpunkt angegriffen haben, erscheint uns dann nicht ungefährlich, wenn er dazu dient, Goldlösungen von einem Empfindlichkeitstiter, der höher als höchstens 0,5 NaCl liegt, zur Verwendung zuzulassen. Seine Berechtigung und Notwendigkeit liegt ausschließlich darin, daß Goldsole mit einer Salzempfindlichkeit von über 0,5 und unter 0,35% NaCl als unbrauchbar ausgeschieden werden. Bei höherem Titer als 0,5% besteht die Möglichkeit, daß die Empfindlichkeit der Kurve leidet, mit einem Salzgehalt von unter 0,35% ist die Gefahr verbunden, daß die Lösung zu „weich" reagiert und bereits in Gläsern zu Ausflockungen führt, die normalerweise unverändert bleiben.

4. Die Ansicht *Langes*, daß 0,4% NaCl die niedrigste Konzentration sei, in der *alle* Globuline in Lösung bleiben, besteht nicht zu Recht, da auch bei einer Verdünnung mit destilliertem Wasser wegen des gleichbleibenden Liquorsalzgehaltes das Verhältnis Globuline : Elektrolyte unverändert bleibt. Über die Ansicht *Langes* sind bereits (unbewußt) alle Autoren hinausgegangen, die sich des Salzvorversuches von *Kafka* bedient haben, wenn letzterer einen niedrigeren Titer als 0,4% NaCl angezeigt hat.

5. Die Verdünnung des Liquors hat jedoch trotzdem mit einer Salzlösung von entsprechender Konzentration zu geschehen, da zum Gelingen der Reaktion eine gewisse Menge von Elektrolyt notwendig ist. Diese Notwendigkeit ist nicht in ausflockenden Eigenschaften, sondern in sensibilisatorischen zu suchen.

6. Je schneller und stärker 2 Kolloide durch Zustandsänderung aufeinander einwirken, desto geringer ist ihre Fähigkeit, mit Nuancierungen zu antworten. Entweder es kommt bei diesen zur stärksten Ausflockung oder die Lösung bleibt überhaupt unverändert. Diese Ursache bedingt, warum hochkolloidempfindliche Lösungen, wie z. B. das Berlinerblau, so undeutliche und grobe Kurven geben.

7. Die Einflüsse des Alterns lassen sich im Versuch nachweisen. Sie beruhen voraussichtlich in Änderungen der Dispersität. Ihr Schaden besteht bei der Reaktion in verwaschenen Kurven. Da die Einflüsse

des Alterns sich bereits nach 12 Stunden geltend machen können, ist, abgesehen von der Forderung, *stets* sofort anzusetzen, besonders bei vergleichenden Untersuchungen, die den Erfolg einer Therapie feststellen sollen, entsprechend zu verfahren.

8. Je kolloidempfindlicher eine Lösung ist, desto mehr werden sich bei der Reaktion mit fortschreitender Zeit die Unterschiede in der Stärke der Ausflockung verwischen. Es ist daher der Ablesungszeit größere Aufmerksamkeit zu widmen. Eine Notwendigkeit, diese bei der Goldsollösung über 1 Stunde auszudehnen, besteht nicht. Sofortiges Ablesen gibt einen Überblick der voraussichtlichen Richtung der Reaktion; nach 1 Stunde ist das Endresultat zu erheben.

9. Der Zusatz der einzelnen Flüssigkeiten, insbesondere der des Goldsols, hat in gleichmäßiger Geschwindigkeit vor sich zu gehen.

10. Goldsollösung und Liquor sind nicht im Eisschrank aufzubewahren, da die Reaktionsfähigkeit der Kolloide darunter leidet.

11. Die Wasserstoffionenkonzentration variiert in den einzelnen Seren und Liquores nur in geringen Grenzen, ebenso in den Goldsollösungen. Ein Einfluß dieser Schwankungen auf das Reaktionsbild ist nicht festzustellen. Längeres Lagern der Seren usw. führt zu keiner Änderung in der Wasserstoffionenkonzentration.

12. Die in 3. bis 11. genannten Einflüsse auf die zur Untersuchung kommenden Körperflüssigkeiten können sowohl einzeln als besonders durch Summierung mehr oder minder starke Variationen im Ausfall der Reaktion geben. Nur wenn ihnen die zukommende Aufmerksamkeit eingeräumt wird, kann daran gegangen werden den Differenzen im Ausfall der Lueskurven differentialdiagnostische Bedeutung im Sinne ihrer Verwertung bei den einzelnen Luesformen beizumessen.

13. Bei den Untersuchungen über das Zustandekommen der kolloidalen Reaktionen läßt sich grundsätzlich Serum verwenden, das leichter und in größeren Mengen, die bei vergleichenden Versuchen benötigt werden, zur Verfügung steht.

14. Unterschiede in der Bedeutung einzelner im Serum oder Liquor enthaltener Bestandteile, die sich bei verschiedenen kolloidalen Lösungen ergeben, sind voraussichtlich auf die verschiedene physikalische Beschaffenheit dieser Sole zurückzuführen.

15. Die 3 Globulinfraktionen entfalten gegenüber dem Goldsol ausflockende Tendenzen. Als das am stärksten wirkende Globulin ist das Fibringlobulin anzusprechen. Das Euglobulin ist im Vergleich dazu zu einer wesentlich geringeren Ausflockung gegenüber dem Goldsol befähigt. Die durch das Pseudoglobulin hervorgerufene Ausflockungskurve hat noch alle Qualitäten der normalen Kurve, wenn auch in verminderter Qualität, an sich. Verschiebungen im Ausflockungsmaximum der Kurve nach rechts oder links werden durch die 3 Globulinfraktionen nicht ausgelöst.

16. Ohne Globuline gibt es im Liquor und Serum keine Ausflockung. Eine Aktivität der noch in der Flüssigkeit enthaltenen Albumine im Sinne einer Schutzwirkung läßt sich daraus ableiten, daß im Serum, dessen Globuline durch Ausfällung entfernt sind, zur Ausflockung genügend starke Elektrolyte in den höheren Konzentrationen, in denen die Albumine noch in entsprechender Menge vorhanden sind, keine oder nur stark reduzierte Ausflockungen hervorbringen können.

17. Im vollkommen enteiweißten Serum ist weder eine Ausflockung noch eine Schutzwirkung nachzuweisen.

18. Den übrigen Bestandteilen von Serum und Liquor, einschließlich der Salze, ist kein nennenswerter Einfluß beim Zustandekommen der Kurvenbildung zuzuschreiben (siehe Nr. 5).

19. Hämoglobin (hämolytisches Serum und Blutbeimengung zum Liquor) erweist sich als stark ausflockender Körper, der das Reaktionsgemisch im Liquor sogar zu qualitativen Ausflockungsveränderungen bringen kann. Im Serum ist das Verhältnis von Eiweißkörpern zum Goldsol in der gegenseitigen Reaktionsfähigkeit durch die Menge der Globuline zu stabil, um durch Hämoglobinzusatz in qualitativer Hinsicht verändert zu werden.

20. Die charakteristischen Zackenbildungen beim Serum und syphilitischen Liquor sind darauf zurückzuführen, daß die Reaktionsbreite von 2 Kolloiden zueinander überhaupt eine geringe zu sein pflegt. Ihr Optimum entspricht nicht immer der Konzentration der einzelnen Lösungen. Es besteht keine Notwendigkeit, das Zustandekommen dieser Zacken in anderen mehr oder weniger gekünstelten Erklärungen zu suchen.

21. In der Nr. 19 erwähnten Tatsache der Stabilität des Serums ist die Ursache dafür zu suchen, warum die kolloidalen Reaktionen in ihrer praktischen Verwertbarkeit beim Serum versagt haben. Vermehrungen oder Verschiebungen im Eiweißgehalt, die bei den subtileren Verhältnissen im Liquor bereits die Reaktionsbreite (deren Ausdruck dann durch qualitative Änderungen im Kurventyp zu erkennen ist) stören können, sind beim Serum dazu nicht imstande.

Literatur.

Ausführliche Zusammenstellungen finden sich bei: *Benedek*, Dermatol. Wochenschr. 1922, Nr. 38. — *Kafka*, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **59**. 1918. — *Kafka*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **74**, Heft 1—3. 1922. — *Mayr, J.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **34**. 1921. — *Weigeldt*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **67**. 1921.

Arias, R., Arch. de neurobiol. **2**, Nr. 2. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**. — *Arzt* und *Fuhs*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, Heft 2. 1921. — *Bechhold*, Dresden-Leipzig: Th. Steinkopf 1922. — *Bedford*, Journ. of mental science; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**. —

Benard, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**. — *Bonsmann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, Heft 1/4. 1921. — *Bonsmann*, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1921, S. 575 u. ff. — *Bonsmann*, Kolloid-Zeitschr. **29**. 1921. — *Brandt* und *Mras*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**. 1921. — *Brandt* und *Mras*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **76**, Heft 4. 1922. — *Cervenka* und *Belohradsky*, Sbornik **22**, Heft 2/3. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**. — *Cestan* et *Stillmunké*, Bull. de l'acad. méd. **85**. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**. — *Darányi*, Dtsch. med. Wochenschr. **48**, Nr. 17. 1922. — *Darányi*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 45. — *Duhot* und *Crampon*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hop. de Paris **37**, Nr. 8. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**. — *Ellinger*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **116**. 1921. — *Ellinger*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 34. — *Epstein* und *Paul*, Med. Klinik 1921, Nr. 29. — *Ferraro*, Policlinico **29**, Heft 3. 1922; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**. — *Fischer*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **14**, Heft 1/2. 1921. — *Fuhs*, Dermatol. Wochenschr. **73**, Nr. 30. 1921. — *Fuhs*, Dermatol. Wochenschr. **73**, Nr. 33. 1921. — *Gettler* und *Jackson*, Arch. of neurol. a. psychol. **6**, Nr. 1. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**. — *Gonin*, Rev. méd. de la Suisse rom. **41**, Nr. 8, 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**. — *Grütz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**, Heft 3. 1922. — *Guillain*, *Laroche* et *Lechelle*, Cpt. rend. séances de la soc. de biol. **85**, Nr. 20. 1921; ref. Zentral. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**. — *Guillain*, *Laroche* et *Macheboeuf*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **84**, Nr. 15. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**. — *Guillain*, *Laroche* et *Lechelle*, Presse méd. 1921, Nr. 78. — *Guillain* et *Laroche*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, Nr. 19; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**. — *Gutfeld*, Med. Klinik. 1922, Nr. 5. — *Hagemann*, Ann. de méd. **9**. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**. — *Hahn*, Stuttgart: F. Enke 1922. — *Hammarsten*, München-Wiesbaden: Bergmann 1922. — *Hecht*, Med. Klinik 1922, Nr. 14. — *Hedin*, Wiesbaden: Bergmann 1915. — *Handovsky*, Dresden und Leipzig: Th. Steinkopf 1922. — *Kafka*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**. 1921. — *Kafka*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**. 1922. — *Kafka* und *Biberfeld*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1922. — *Kasten*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **70**. 1921. — *Keidel* and *Moore*, Arch. of Neurol. a. psychol. **6**, Nr. 2. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**. — *Knaffl*, Kolloid-Zeitschr. **28**, Heft 4. 1921. — *Laroche*, Journ. des praticiens 1921, Nr. 12; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**. — *Löwy*, *Brandt* und *Mras*, Med. Klinik 1921, Nr. 7. — *Lottermoser*. Biochem. Zeitschr. **16**. 1908. — *Macheboeuf*, Cpt. rend. des séances de biol. de la soc. **84**, Nr. 15; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**. — *v. Meyer* und *Lottermoser*, Journ. f. prakt. Chem. **56**. 1897. — *Mazza*, *Mey* und *Nino*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**, Nr. 28. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**. — *Menz*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **66**. 1909. — *Pauli*, Dresden und Leipzig: Th. Steinkopf 1920. — *Pauli* und *Hanowsky*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**. 1908. — *Pick*, *E. P.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **71**. 1912. — *Pöschl*, Dresden und Leipzig: Th. Steinkopf, 1919. — *Porcelli*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle **62**. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**. — *Porcelli*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle **63**. 1922; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**. — *Plaut*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **65**, Heft 3/5. 1921. — *Prosch*, Dermatol. Wochenschr. 1922, Nr. 44. — *Presser* und *Weintraub*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **33**. 1921. — *Reitstötter*, Kolloid-Zeitschr. **28**. 1921. — *Riddel* and *Stewart*, Journ. of neurol. a. psychopathol. **2**, Nr. 8. 1922; Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**. — *Sachs*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**. 1922. — *Sahlgren*, Münch. med. Wochenschr. 1922,

Nr. 17. — *Schultz* und *Zsigmondy*, Beitr. z. chem. Physiol. **3**. 1903. — *Sordelli*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**. — *Stern*, Arch. f. Hyg. **91**. 1922. — *Targowla*, Ann. de méd. **10**. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**. — *Warwick*, Arch. of internat. med. **27**. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**. — *Warnock*, Journ. of laborat. a. clin. med. **7**. 1922; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**. — *Weigeldt*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **67**. 1921. — *Weill*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**. 1921; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**. — *Whitelaw*, Journ. of mental science **68**. 1922; ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**. — *Wiegner*, Kolloid-Zeitschr. **8**. 1911. — *Wolski*, Dresden und Leipzig: Th. Steinkopf 1922. — *Zsigmony*, Jena: Fischer 1905. — *Zsigmony*, Leipzig: Spamer 1922.

Fehlt dem menschlichen Haar eine Cuticula (Epidermicula), sind die Elemente seiner Rinde zopfartig verflochten?

Von

Prof. **W. J. Schmidt** (Bonn, Zoolog. Institut).

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. April 1923.)

Einleitung.

In seiner Abhandlung „Beiträge zur Anatomie und Biologie der Haut. VI. Über Werden und Bau der Haare des Menschen"[1]) bezweifelt *Walter Frieboes*, daß dem menschlichen Haar eine Cuticula (Epidermicula) zukomme, ja er glaubt, feststellen zu können, „daß sie sicher nicht existiert", und weiter vertritt er den Standpunkt, das menschliche Haar stelle „ein aus bündelweise zusammengelagerten, mesenchymalen (bindegewebigen) Fasern zopfartig verflochtenes Gebilde" dar. Diese Auffassung des Rostocker Dermatologen, die mit den bisher geltenden Anschauungen unvereinbar ist, habe ich in einer kritischen Besprechung[2]) der genannten und auch anderer *Frieboes*scher Arbeiten kurz berührt; insbesondere wies ich darauf hin, daß eine Abbildung (Abb. 5, a. a. O., S. 155) bei *Frieboes*, die ein mit Schwefelsäure-Ammoniak behandeltes Frauenkopfhaar darstellt, die isolierten schuppenartigen Cuticularzellen — die der Autor leugnet — aufs deutlichste erkennen lasse. *Frieboes*[3]) hat aber entgegen meinem Widerspruch seine oben gekennzeichneten Anschauungen aufrecht erhalten und bemängelt, daß ich „*auf Grund der einen mikrophotographischen Reproduktion* (!) erneut für das Vorhandensein einer Cuticula eingetreten" sei, und ferner äußert er, daß eine eigene Untersuchung nach seinem Vorgehen mich von der Haltlosigkeit meiner Einwendungen überzeugen würde. Da ich nun *Frieboes* eine solche Nachprüfung dieser und anderer seiner Lehren vom Bau der Haut zugesagt habe[4]), so sei der Anfang mit den in der Über-

[1]) Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **61**, 152. 1921.

[2]) *Walter Frieboes*' Anschauungen über den Aufbau der Epidermis im Lichte vergleichend-histologischer Betrachtung. Dermatol. Zeitschr. **36**, 1. 1922.

[3]) Entgegnung gegen die Arbeit von *W. J. Schmidt.* Dermatol. Zeitschr. **36**, Heft 1; ebendort **36**, Heft 2. 1922.

[4]) Zu *Walter Frieboes*' Entgegnung. Dermatol. Zeitschr. **36**, 88. 1922.

schrift genannten Punkten gemacht. Ich bemerke ausdrücklich, daß ich auf die theoretischen Anschauungen von *Frieboes* nicht eingehe, da ich schon früher meinen Standpunkt dazu im allgemeinen dargelegt habe. Vielmehr beschränke ich mich auf eine Kontrolle der tatsächlichen Angaben des Autors, unabhängig von der Deutung, die er ihnen im Rahmen seiner theoretischen Ausführungen gibt. Doch ist es selbstverständlich, daß, falls die Darstellung der Tatsachen bei *Frieboes* sich als irrtümlich erweisen sollte, auch die daran geknüpften theoretischen Betrachtungen und Folgerungen hinfällig sind. Soweit mir bekannt geworden, hat *Frieboes'* Lehre vom Bau des menschlichen Haares von keiner Seite öffentliche Zustimmung erfahren; ob man daraus auf ihre stillschweigende Ablehnung schließen darf, sei dahingestellt. Da aber ein Spezialist für das Organsystem der Haut das als verkehrt darstellt, was einem jeden Anfänger in der Histologie als gesicherte wissenschaftliche Erkenntnis vom Aufbau des Haares erläutert und vorgeführt wird, so dürfte es doch am Platze sein, einmal im einzelnen den Beobachtungen nachzugehen, die *Frieboes* in einen solchen Gegensatz zur herrschenden Anschauung brachten.

Die neue Lehre stützt sich zunächst auf das bereits oben kurz genannte Macerationsverfahren: Bei *Unna* fand *Frieboes* die Angabe, daß die Hornalbumosen gewonnen werden können, indem man geraspelte Hornspäne erst in einer Mischung von konzentrierter Schwefelsäure und Wasser zu gleichen Teilen 24 Stunden beläßt, dann auswäscht und für die gleiche oder längere Zeit in verdünntes Ammoniak bringt. Diese für die Technik ausgearbeitete Methode erprobte *Frieboes* an Menschenhaaren. Ebenso gebrauchte *Frieboes* das Erhitzen von Haaren in Natronlauge. Nun muß aber bereits hier hervorgehoben werden, daß die Veränderungen, welche die Haare unter dem Einfluß von Säuren und Alkalien erleiden, schon den älteren Histologen bekannt waren (s. u. S. 245—46); ja *Kölliker*[1]) sagt, daß Oberhäutchen und Haar selbst „vorzüglich" mit Alkalien und Schwefelsäure erforscht werden müssen. Höchstens in der Anwendung von Säure *und* Alkali auf das gleiche Haar könnte man also eine neue Technik erblicken. Daher ist es verwunderlich, daß *Frieboes* die eingehenden diesbezüglichen Angaben älterer Forscher mit den Worten abtut, daß sich das Oberhäutchen „bei Einwirkung von Natronlauge in ganz eigenartiger Form von der Haarrindensubstanz abheben soll".

An zweiter Stelle bedient sich *Frieboes* der Färbung der Haare durch Einlegen in polychromes Methylenblau. Auch in dieser Methode wird man wohl kaum ein prinzipiell neues Untersuchungsverfahren erblicken können. Denn die so dargestellten Strukturen lassen sich auch mit

---

[1]) Handbuch der Gewebelehre. I. Bd., S. 246. Leipzig 1889.

anderen Farbstoffen erhalten, nach *Schaffer*[1]) z. B. mit *Delafields* Hämatoxylin.

Die dritte von *Frieboes* benutzte Methode ist Schnittfärbung mit dem von *Unna* angegebenen Orcein-Wasserblau-Eosin-Safranin-Verfahren. Diese Methode stellt nach *Frieboes* die Cuticularzellen (im unteren Teil des Haares) deutlich und zwar in einer von der Rindenmasse verschiedenen Farbe dar. Auch diese Tatsache ist schon von anderen Beobachtern mit anderen Färbungen festgestellt worden. So gibt *Schaffer*[2]) an, daß Präparate von der Kopfhaut eines gehenkten jungen Mannes, die 24 Stunden in Kochsalzsublimat fixiert, weiter über Nacht jodiert worden war und dann 14 Jahre in Alkohol gelegen hatte, eine auffallend starke und *isolierte* Färbbarkeit der Epidermicula mit *Delafields* Hämatoxylin zeigte; außer ihr färbten sich nur noch die Hornschicht der Epidermis und die Keratohyalinkörner des Stratum granulosum so stark, andere Teile dagegen, z. B. die Rinde und die innere Wurzelscheide, nicht. Schnitte durch die Kopfhaut eines Hingerichteten, die mit *Müllers* Flüssigkeit fixiert und mit Hämalaun gefärbt war, zeigten dagegen die innere Wurzelscheide blau, soweit sie verhornt ist. In seinen Vorlesungen über Histologie gibt *Schaffer* (Abb. 414, Taf. IX) ein farbiges Bild eines Längsschnittes nach einem Präparat der letztgenannten Art, das auch mit Eosin tingiert ist. Ebenfalls hier hebt sich die Epidermicula als dünne blaue Zone gegen die rote Haarrinde ab, und zwar nicht nur im unteren, sondern auch im oberenTeil des Haares. Da es demnach als allgemein bekannt gelten kann, daß die Cuticula sich anders färbt oder färben kann als die Rinde, so erschien mir eine Nachprüfung dieses Punktes, in dem *Frieboes* (zum Teil, s. u.) mit den sonstigen Anschauungen *in Einklang* steht, überflüssig. Den sonderbaren Schluß, den *Frieboes* aus diesen Tatsachen zieht, und seine Behauptungen über das Verhalten der Cuticularzellen im oberen Teil des Haares werden wir später zu prüfen haben (s. S. 240 u. 248).

Ich habe mich also nur der ersten und zweiten Methode bedient, und zwar die erste in der Weise vervollständigt, daß ich die macerierten Haare zum Teil nachträglich mit Eosin oder Goldchlorid *färbte* bzw. imprägnierte und in *Balsam* überführte. So gewinnt man Präparate, die zwar nicht wesentlich mehr zeigen, als die Untersuchung in Wasser lehrt, aber, weil dauerhaft, jederzeit demonstriert werden können und viel geeigneter zur Herstellung von Photogrammen sind als die ungefärbten; bei den mit Eosin gefärbten Haaren empfiehlt sich die Vorschaltung eines Grünfilters bei der Aufnahme; ich bemerke hier schon, daß die Photogramme (S. 248) in keiner Weise retuschiert wurden.

---

[1]) Vorlesungen über Histologie und Histogenese. 1. Aufl., S. 331, Fig. 410. Leipzig 1920.

[2]) Kleinere histologische Mitteilungen. 3. Über eine isolierte Färbung der Haarcuticula (Epidermicula). Verhandl. d. Anat. Ges. 1914, S. 99.

I. Fehlt dem menschlichen Haar eine Cuticula (Epidermicula)?

Geht man *Frieboes'* genannte Arbeit auf die Gründe hin durch, die ihren Verfasser bewegen, die Anwesenheit der Cuticula am menschlichen Haar zu leugnen, so begegnet man u. a. auch Ausführungen, die gewissermaßen a priori dartun sollen, daß eine Epidermicula nicht vorhanden sein könne. So sollen z. B. alle Erfahrungen an erkrankten Haaren gegen eine Cuticula sprechen; denn sie wäre „das physiologisch Unpraktischste und für das Erhaltenbleiben des Haargefüges Schädlichste, denn bei allen Prozessen, die zur Auffaserung des Haares führen, müßte die Cuticula auf weite Strecken abreißen bzw. abgerissen werden können oder auch abgerieben werden können, und der Zerfalls- bzw. Auffaserungsprozeß der Haarrinde müßte unaufhaltsam fortschreiten — so muß also wohl die Außenschicht des Haares und damit das Haar überhaupt anders aufgebaut sein, als wir es bisher angenommen haben." Auf diese und ähnliche „Beweis"-führungen, die in einer vorempirischen Periode der Biologie sich gewiß des Beifalls erfreut hätten, gehe ich nicht näher ein, sondern halte mich nur an das, was *Frieboes* als histologische Beobachtungstatsachen bringt.

Deren sind aber folgende: 1. Die Cuticularzellen im Wurzelteil des Haares, dort wo sie als mit deutlich erkennbarer Membran versehene Elemente sichtbar sind, stellen gegenüber dem Haarfaserzopf (= Rinde) ein vollkommen selbständiges Gebilde von abweichender Färbbarkeit dar (S. 162 u. 163 a. a. O.). 2. Daß diese Zellage mit dem Haar nichts zu tun hat, geht auch daraus „schlagend" hervor, daß Haarpigment nie in sie eintritt, sondern streng auf das Flechtwerk der Haarfasern (= Rinde) beschränkt bleibt (S. 162 a. a. O.). 3. Im oberen Teil des Haares lassen sich nie die geringsten Spuren einer Cuticula feststellen; vielmehr werden die eben genannten Zellen flacher und flacher; schließlich sieht man von ihnen nur den fadenförmigen dünnen Kern, der absterbend mit den Hornlamellen eliminiert wird; es begleitet also die Cuticula den Haarschaft nur ein Stück weit, dann schrumpft sie und wird abgestoßen (a. a. O. S. 162). 4. Vielmehr ist die Felderung, die man auf der Haaroberfläche wahrnimmt und bisher auf die Grenzen der Cuticularschüppchen bezog, nur der Ausdruck der sich überschneidenden Faserbündel, die aus der Rinde zur Oberfläche emporsteigen und sich dann wieder in die Tiefe senken (S. 154 a. a. O.).

Was *Frieboes* unter 1 und 2 behauptet, nämlich die von der Haarrinde verschiedene Struktur, Färbbarkeit und die Pigmentlosigkeit der Cuticularzellen im unteren Abschnitt des Haares, steht in voller Übereinstimmung mit den Angaben anderer Forscher und ist in die Lehrbücher übergegangen. Unser Autor zieht aber den seltsamen Schluß, daß die Cuticula nicht zum Haar gehöre, weil sie sich von der Rinde in den genannten Punkten unterscheide. Dieser Schluß wird nur einigermaßen

verständlich, wenn man zugleich Punkt 3 berücksichtigt, daß nämlich die Cuticula im oberen Teil des Haares fehlt, indem die im Wurzelgebiet nachweisbaren *Cuticularzellen nach Schrumpfung abgestoßen werden.* Mit letzter Behauptung aber steht der Rostocker Dermatologe im *Gegensatz* zur herrschenden Lehre, und sie macht den Kernpunkt seiner Beweisführung aus, soweit sie sich auf die unter 1—3 genannten Angaben stützt.

Was wird aus den im unteren Wurzelgebiet so deutlich kenntlichen Cuticularzellen im oberen Teil des Haares? Unser Autor erledigt diese für seine Auffassung entscheidende Frage in kurzen Worten: „Schließlich sieht man von ihnen" (d. i. den Cuticularzellen) „nur den fadenförmig dünnen Kern, der absterbend mit den Hornlamellen usw. eliminiert wird", und einige Zeilen später heißt es, daß dem „Höherhinaufwachsen der Cuticularzellen durch Schrumpfung und Abgestoßenwerden Einhalt getan wird." Einzelheiten dieses Schrumpfungs- und Eliminationsvorganges der Cuticularzellen erfahren wir nicht, ebensowenig wird er mit Abbildungen belegt; fehlen doch überhaupt bei *Frieboes* bildliche Darstellungen des Haarabschnittes, in dem er sich vollziehen soll. Demgegenüber finden wir in den histologischen Lehr- und Handbüchern (*Koelliker*, *Stöhr*, *Schaffer* u. a.) genaue Angaben über das diesbezügliche Verhalten der Cuticularzellen, die im einzelnen zu widerlegen, doch *Frieboes'* Aufgabe gewesen wäre: Die kernhaltigen, weichen Cuticularzellen der Haarwurzel gehen unter zunehmender Abflachung und dachziegelartiger Deckung in kernlose Plättchen über, die insgesamt ein ganz dünnes durchsichtiges Häutchen ausmachen, das einen vollkommenen Überzug des Haares bildet und mit der Rinde sehr fest verbunden ist. Die Umwandlung vollzieht sich, wie vor allem *Koelliker* und *Schaffer* (1914, a. a. O.) hervorheben, meist ziemlich *unvermittelt*, und dieser Umstand, so möchte ich glauben, ist es, der *Friebos* zur Auffassung bringen konnte, daß die Cuticula nicht über eine bestimmte Höhe am Haarschaft hinaufreicht. *Der Übergang der kernhaltigen Cuticularzellen in die kernlosen Schüppchen läßt sich aber an jedem einigermaßen brauchbaren axialen, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Längsschnitt durch ein Haar mit unzweifelhafter Sicherheit verfolgen*, ja selbst an ausgerupften entwässerten und ungefärbt im ganzen in Balsam eingelegten Haaren konnte ich ihn bei Einstellung auf den optischen Längsschnitt mit befriedigender Deutlichkeit wahrnehmen. Da bereits manche gute Abbildung dieser Verhältnisse gegeben wurde — ich verweise vor allem auf Abb. 3 bei *Schaffer* (a. a. O., 1914), ihre Legende und textliche Erläuterung —, so habe ich darauf verzichtet, eine neue herzustellen, die nichts mehr und nichts anderes als jene zeigte, sondern ich begnüge mich damit, hervorzuheben, daß meine Nachprüfungen in allen wesentlichen Punkten eine vollkommene Bestätigung der Darstellungen von *Koelliker*, *Schaffer* u. a.

brachten. Es handelt sich hier keineswegs um histologische Feinheiten, die an der Grenze des Auflösungsvermögens des Mikroskops lägen, und deren Realität daher bestritten werden könnte, sondern gute Objektive von mittlerer Brennweite reichen zum Erkennen der angegebenen Einzelheiten aus.

Frieboes leugnet nicht die Zellenzeichnung auf der Oberfläche des fertigen Haares, die nach allgemeiner Auffassung durch die Anwesenheit der Cuticula bedingt ist; aber er deutet sie nicht als die Grenzen der kernlosen Cuticularschüppchen, sondern, worauf im folgenden Absatz eingegangen wird (s. o. Punkt 4), in ganz anderer Weise; aber wie auch immer die Auffassung dieser Struktur sein mag, ihre *Existenz* bestreitet er nicht. Daß unser Autor es dabei nicht für nötig hielt, sich im einzelnen mit den ihm widersprechenden Angaben seiner Vorgänger auseinanderzusetzen, ja, daß er nicht einmal deren Standpunkt, die kernhaltigen Cuticularzellen gingen in die kernlosen Schüppchen über, auch nur erwähnt, ist mir ebenso unverständlich, wie daß er diese Beobachtung nicht zu wiederholen vermochte.

Fassen wir das Wichtigste unserer Ausführungen in Abschnitt I zusammen, so kommen wir zu folgendem Ergebnis: *Die auf keine Einzelheiten und keine Abbildungen gestützte Behauptung von Frieboes, daß die kernhaltigen Cuticularzellen, wie sie im Gebiet der Haarwurzel zu beobachten sind, nach Einschrumpfen abgestoßen werden, und also im oberen Teil des Haarschaftes eine Epidermicula fehle, ist unrichtig; vielmehr besteht die bisher vertretene und leicht durch Beobachtung zu bewahrheitende Anschauung voll und ganz zu Recht: diese kernhaltigen Zellen* gehen *in dachziegelig sich deckende kernlose Schüppchen über, die dauernd auf dem Haarschaft verbleiben.*

II. Besteht die Rinde des menschlichen Haares aus zopfartig verflochtenen Faserbündeln?

Wie wir bereits im vorigen Abschnitt bemerkt haben, leugnet *Frieboes* nicht, daß der Oberfläche des Haares eine aus zackigen Linien bestehende Zeichnung zukommt. Während man aber bisher dieses Liniensystem als die Grenzen der kernlosen Cuticularschüppchen ansah, gibt unser Autor ihnen eine ganz andere Deutung, die mit seiner Auffassung vom Bau der *Haarrinde* aufs innigste zusammenhängt.

Nach allgemeiner Anschauung (vgl. *Schaffer*, Vorlesungen über Histologie), besteht die Haarrinde aus langen schlanken Zellen mit deutlich fibrillärem Inhalt (auf Kernreste, Pigment- und andere Einschlüsse gehe ich nicht näher ein), die mit ihren zackigen Enden aneinander gereiht sind, wobei die Fibrillen aus einer Zelle in die andere übertreten. Daher bleiben bei Behandlung des Haares mit gewissen Reagenzien die Zellen der Rinde zu Längsbündeln vereint, „die an Bindegewebsfasern erinnern“

(*Schaffer*), wie denn auch bereits *Koelliker* die Rindenschicht als „*Fasergewebe*" bezeichnete. Während nun die Zellen und ihre Fibrillen nach der bisherigen Anschauung im großen und ganzen mit ihrer Länge parallel zueinander und zur Haarachse verlaufen und der Rinde so eine (höchstens leicht gewellte) Längsstreifung verleihen, behauptet *Frieboes*, daß die „Fasern" (die er als mesenchymal, bindegewebig, bezeichnet) *zopfartig verflochten* seien. Von solchem Standpunkt aus sieht er in der genannten Oberflächenzeichnung des Haares den Ausdruck dafür, daß solche Faserbündel aus der Tiefe des Haares an die Oberfläche emportreten, dort ein Stück entlang laufen und sich dann wieder in die Tiefe senken, und zwar sollen die Linien den in der Oberfläche gelegenen Kreuzungsstellen der Bündelchen entsprechen. Damit sind wir bei der vierten, die Cuticula betreffenden Behauptung *Frieboes*' wieder angelangt, die wir bereits im vorigen Abschnitt anführten, die aber erst hier ihre Erledigung finden kann.

Die *Frieboes*sche Behauptung von der zopfartigen Verpflechtung der Haarfasern gründet sich zunächst auf die Befunde an Haaren, die mit polychromem *Methylenblau* gefärbt wurden. Nach *Frieboes* zeigen solche Haare quer zu ihrer Achse verlaufende, gezackte, im Niveau anscheinend etwas vertiefte Linien, die untereinander durch ungefärbt bleibende feine, gerade oder gebogene Linien verbunden sind. In der (gezeichneten) Abbildung 3 (a. a. O.) erscheinen diese Linien von erheblicher und mit ihren Krümmungen wechselnder Breite, ferner an ihrem proximalen und distalen Rand ungefähr von gleicher Schärfe der Begrenzung. Zu diesen Befunden gibt *Frieboes* ein schematisches Längsschnittbild eines Haares, in dem erläutert wird, daß die Linien den Vertiefungen entsprechen, welche auf der Oberfläche eines zopfartig geflochtenen Strickes zwischen den einzelnen Faserbündeln vorhanden sind.

Meine Nachprüfungen an Haaren, die unter dem Deckglas, aber auch in Schälchen, mit einer Lösung von polychromem Methylenblau nach *Unna* (von derselben Stärke, wie man sie für Schnitte zu gebrauchen pflegt) behandelt wurden, ergaben folgendes. Sehr bald, nachdem die Haare mit der Farblösung in Berührung gekommen sind, tritt ein zierliches blaues Liniensystem auf ihrer Oberfläche hervor. Es ist dasselbe, das man auch an ungefärbten Haaren, die sich in Wasser befinden, allerdings viel schwächer ausgeprägt, wahrnimmt, unterscheidet sich aber von diesem dadurch, daß die Linien etwas verbreitert erscheinen. *Frieboes*' Zeichnung (Abb. 3, a. a. O.) gibt eine sehr ungenaue Vorstellung von dem Ergebnis der Färbung; denn in Wirklichkeit sind die Querlinien schwächer, als dort dargestellt und zeigen an ihrem distalen (nach der Haarspitze zu gekehrten) und dem proximalen (nach der Haarwurzel weisenden) Rande ein verschiedenes Verhalten: der erste ist feinzackig, scharf begrenzt und kräftig gefärbt, der letzte dagegen erscheint

verschwommen, indem die Färbung in proximaler Richtung allmählich erlischt.

Hellt man derart behandelte Haare auf, indem man sie aus der Farbe nimmt, kurz in 95 proz. Alkohol abspült und in Nelkenöl einlegt, so geht die Färbung zum Teil zurück, und das Liniensystem tritt in der Flächenansicht nicht mehr so schön hervor. Aber bei Einstellung auf den optischen Längsschnitt des Haares sieht man an seinem Rande eine schmale blaugefärbte, gegen die Rinde gut abgesetzte Zone entlang laufen, die sich auch an ungefärbten Haaren durch ihre Pigmentlosigkeit von der Rinde deutlich abhebt (die Cuticula). Die Stärke ihrer Färbung ist nicht gleichmäßig, vielmehr treten in kurzen Abständen kräftiger tingierte kleine Stellen auf, die beim Bewegen der Mikrometerschraube in den stark gefärbten distalen Rand der Linien der Flächenansicht übergehen. Bei genauer Betrachtung des Haarprofils erkennt man aber weiter, daß die Linien nicht Vertiefungen der Haaroberfläche entsprechen, wie *Frieboes* zu beobachten glaubte und in seiner Deutung annimmt, sondern daß der Haarrand ganz flach gesägt ist und die stets in distaler Richtung vorspringende äußerste Spitze eines Sägezahnes jeweils dem stark gefärbten Teil eines Querstreifens entspricht. Daß die Zellen der Haaroberfläche in der Kantenansicht ein solches Bild darbieten, ist seit langem und allgemein bekannt. *Frieboes* aber hat diese wichtige und unter starken Vergrößerungen an aufgehellten Haaren bei richtiger Abblendung leicht feststellbare Tatsache *ganz unberücksichtigt* gelassen und ist daher in der Deutung der Flächenansicht Irrtümern zum Opfer gefallen.

Die beschriebene Kantenansicht der durch die Färbung dargestellten Linien macht aber auch verständlich, warum gerade diese Teile der Haaroberfläche und in der oben angegebenen Weise sich färben, die dazwischen liegenden aber nicht, was mit *Frieboes'* Vorstellung unvereinbar ist. Denn es wäre zwar wohl anzunehmen, daß Vertiefungen eines Flechtwerks aus rein optischen Gründen (infolge Beugung, Reflexion, Brechung) hervorträten, aber daß gerade die Stellen der Faserbündel sich *färben*, welche sich in die Tiefe des Haares einsenken, und daß diese Färbung am distalen und proximalen Rand der Querlinien verschieden ausfällt, bleibt unerklärlich; sollte man doch eher erwarten, daß die Faserbündelchen dort am meisten Farbe aufnähmen, wo sie — im Sinne von *Frieboes* — am freiesten verlaufen, d. h. in den Erhöhungen zwischen den Vertiefungen[1]). Berück-

[1]) *Frieboes*, der offenbar auch diese Schwierigkeit empfunden hat, macht in einer Anmerkung (1, S. 154 a. a. O.) die nicht weiter begründete *Annahme*, daß dort, wo der Niveauunterschied besonders groß ist, „eine gewisse Lockerung, ein gewisses Rauhwerden der Haarkittsubstanz", und zwar „durch mechanische Insulte (Bürsten usw.)" erzielt wurde, worauf die Farbaufnahme beruhe.

sichtigt man aber das über die räumliche Gestaltung des Liniensystems von uns Gesagte, so ergibt sich, daß die äußerste, frei vorstehende Schneide der Sägezähne von *beiden* Seiten her der Farbe ausgesetzt ist und daher bei ihrer Feinheit von ihr viel besser durchdrungen wird als die übrige Haaroberfläche, die nur einseitig mit der Farbflüssigkeit in Berührung kommt. Damit wird auch begreiflich, daß die Färbung der Haaroberfläche in einigem Abstand vom freien Rand der „Zähne" in Flächenansicht erlischt bzw. nicht mehr wahrnehmbar ist.

Beruhte die Oberflächenzeichnung des Haares auf seiner Zusammensetzung aus verflochtenen Faserbündeln, wie *Frieboes* annimmt, dann müßte eine ähnliche Struktur auch bei Einstellung auf das *Innere* des Haares (bzw. der Rinde) wahrnehmbar sein. Es ist aber bekannt und leicht durch verschiedenes Einstellen des Objektivs zu bewahrheiten, daß die hier behandelte Struktur *nur* der äußersten Oberfläche des Haares zukommt. Und wie erklärt es sich, daß man nach Ablösen dieser minimal dünnen Oberflächenschicht (durch Schwefelsäure s. u.) nichts mehr von der Zellenzeichnung wahrnimmt, während sie doch ebensogut wie vorher sichtbar sein müßte, wenn sie ihren Ursprung dem Verflochtensein der Faserbündel verdankte?

Alle diese Schwierigkeiten fallen weg, wenn man bei der alten Deutung der Zellenzeichnung bleibt, die den Einzelheiten dieser Struktur in vollem Maße gerecht und (s. Abschn. I) durch die Entwicklungsgeschichte bestätigt wird, wenn man sie nämlich wie bisher als die *Cuticula* des Haares betrachtet, die aus kernlosen dachziegelartig sich deckenden dünnen Schüppchen besteht, die ihren wenig vorragenden freien Rand dem Haarende zukehren und aus den kernhaltigen Cuticularzellen im unteren Teil der Haarwurzel durch entsprechende Veränderung der Gestalt, Lagerung und Struktur hervorgegangen sind.

Es bleibt nun noch nachzuprüfen, inwiefern etwa unabhängig von der besprochenen Oberflächenstruktur eine *zopfartige Verflechtung der Faserbündel* in der Haarrinde besteht, wie sie *Frieboes* annimmt. Unser Autor stützt sich dabei vornehmlich auf die Ergebnisse mit der in der Einleitung genannten Schwefelsäure-Ammoniak-*Maceration* des Haares. Es ist daher angebracht, einmal Umschau zu halten, was denn bisher mit solchen Reagenzien am Haar festgestellt wurde. Nach *Kölliker* (a. a. O.) wird nach Behandlung mit *Schwefelsäure* das Haar *von den sich aufrichtenden Plättchen der Cuticula wie filzig* (vgl. unsere Abb. 3 u. 4), und durch Schaben oder Reiben erhält man das Oberhäutchen in seinen Elementen (vgl. unsere Abb. 5); die *Rinde* dagegen läßt sich (nach Erwärmen des Haares in starker Schwefelsäure) in *Fasern* zerlegen („Haarfasern"), die weiterhin in die Faserzellen zerfallen. *Natronlauge* löst das Oberhäutchen in größeren oder kleineren Blättern vom Fasergewebe ab und isoliert seine Elemente. Nach *Schaffer* („Vorlesungen") zerfällt das

Haar durch Kochen in Natronlauge in die Fasern, wie denn auch *Frieboes* angibt, daß das „zopfartige Verflochtensein der Haarfaserbündel" beim Erhitzen mit Natronlauge bisweilen in ganz besonders instruktiver und klarer Weise hervortrete. Doch muß ich nach meinen Versuchen der Schwefelsäure für die Zerlegung der Haare in Fasern unbedingt den Vorzug geben; denn bei der Anwendung von Lauge ereignet es sich oft, daß die einzelnen Zellen erweicht werden, ehe der Zerfall in die Fasern eingetreten ist. Auch das günstige Resultat der kombinierten Schwefelsäure- und Ammoniakbehandlung möchte ich im wesentlichen der Schwefelsäure zuschreiben.

Aus dem Gesagten ist ersichtlich, daß ein Zerfall der Haarrinde in faserartige Elemente infolge der Wirkung von Säuren und Alkalien eine wohlbekannte Erscheinung ist. Neu bleibt von *Frieboes'* Angaben also nur, daß diese Fasern *zopfartig verflochten* sein sollen. Wie steht es damit? In der Tat kann man an macerierten Haaren Bildern begegnen, wie sie unser Autor in einem hübschen Photogramm (Abb. 5 a. a. O.) vorführt, in dem in verschiedenen Ebenen gelegene Fasern sich unter spitzen Winkeln überschneiden, wobei das ganze einen geflechtartigen Eindruck macht. Zur richtigen Bewertung dieser Beobachtungen ist aber zweierlei zu beachten. Erstens sieht man am *unversehrten* Haar, an dem die Verlaufsrichtung der Rindenfasern als eine achsenparallele Längsstreifung deutlich wahrnehmbar ist, niemals auch nur eine Andeutung einer geflechtartigen Faseranordnung; vielmehr gewinnt man den bestimmten Eindruck, daß die faserigen Elementarteile des Haares zueinander und zur Haarachse parallel verlaufen. Zweitens findet man auch unter den macerierten und in Fasern aufgelösten Haaren solche, bei denen die Fasern parallel verlaufen, also von einer Geflechtstruktur nicht im mindesten die Rede sein kann. Mit ziemlicher Sicherheit kann man z. B. Bilder der letzten Art erzielen, wenn man zwei macerierte, aber noch nicht zerfallene Haare rechtwinklig kreuzt und dann auf den Kreuzungspunkt mit dem Deckglas einen Druck ausübt. Dann zerfällt das untere Haar nach beiden Seiten von der gepreßten Stelle aus auf eine gewisse Strecke hin, unter spindelartiger Anschwellung, in eine Anzahl parallel verlaufender „Haarfasern" oder Bündeln von solchen (vgl. Abb. 1a). Auch die geflechtartige Anordnung der Fasern erscheint unter mechanischen Einwirkungen auf das macerierte Haar, wenn man z. B. auf Deckglas drückt oder daran schiebt, wie übrigens auch *Frieboes* (Anm. 1, S. 156, a. a. O.) hervorhebt.

Offenbar handelt es sich bei der verschiedenen Anordnungsweise der Fasern, wie sie macerierte und mechanisch bearbeitete Haare zeigen können, um *wechselnde Aufbündelungsformen eines im natürlichen Zustande parallelfaserigen Gebildes.* Einige Fälle solcher Aufbündelungsmöglichkeiten sind in der schematischen Abb. 1a—c zusammengestellt.

Der Fall a zeigt die *parallele* Aufbündelung, wie sie vor allem bei lokalem Druck auf ein maceriertes Haar zustande kommt (s. o.) und bedarf wohl keiner weiteren Erläuterung. Abb. 1b dagegen versinnbildet die Aufbündelung unter Entstehung *geflechtartiger* Erscheinungen. In solchen Fällen beginnt die Zerlegung des Haares an zahlreichen Stellen der Rinde mit dem Auftreten kleiner Spalten zwischen den Haarfasern. Diese verlaufen gemäß dem parallelfaserigen Aufbau der Rinde alle längs der Haarachse, halten aber an den einzelnen Stellen verschiedene Entfernung von ihr ein; verlängern sie sich weiter, so treffen sie daher nicht aufeinander, sondern schieben sich aneinander entlang. So wird das Haar in eine Anzahl von Bündelchen zerteilt, die vielfach miteinander zusammenhängen und sich daher an zahllosen Stellen überkreuzen müssen, wenn man die Fasern in der Querrichtung des Haares voneinander zu entfernen sucht, wie es z. B. beim Druck auf das Deckglas geschieht. In Abb. 1b ist an einem *einfachen* Falle das Prinzipielle einer solchen geflechtartigen Aufbündelung dargestellt; wesentlich verwickeltere Fälle sind denkbar und in den Präparaten verwirklicht.

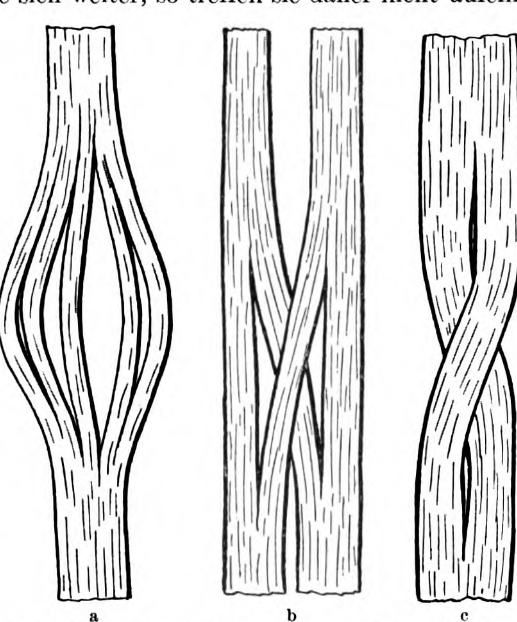


Abb. 1. Verschiedene Entbündelung der parallelfaserigen Haarrinde (Schema): a) Entbündelung in parallel laufende Fasern; b) Entstehung einer scheinbaren Geflechtstruktur; c) Überkreuzen der Bündel durch Drillung.

Öfter kommt noch ein anderer Umstand in Frage, der eine geflechtartige Verwebung der Haarfasern vortäuschen kann, die *Drillung* der ursprünglich parallel verlaufenden Fasern (vgl. Abb. 1c), wie sie u. a. manchmal beim Verschieben des Deckglases an stark macerierten Haaren zu beobachten ist. Vor allem mit der letzt erörterten Aufbündelung (b) zusammen kann sie Bilder ergeben, die ohne eingehende Prüfung ihrer Entstehung für eine zopfartige Verflechtung der Haarfasern zu sprechen scheinen.

Nach meinen Nachprüfungen muß ich also eine zopfartige Verflechtung der Fasern im Haar, wie sie *Frieboes* als seinen natürlichen Zustand in Anspruch nimmt, ablehnen, wie denn auch keiner der früheren Untersucher, die sich mit der Maceration der Haare beschäftigten, zu einer

solchen Auffassung gelangte. Ich bemerke noch, daß mir eine Verflechtung der Haarfasern „genau so . . . wie das Gewebe eines Leinentuches", die *Frieboes* in einer Anmerkung (1, S. 156/157, a. a. O.) als vielfach vorhanden angibt, niemals zu Gesicht gekommen ist, wie sie denn auch als Entbündelung eines parallelfaserigen Gebildes wohl nicht denkbar wäre.

Ohne Einzelheiten zu bringen, möchte ich doch nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß die polarisationsmikroskopischen Erscheinungen am Haar insbesondere ihre ganz gleichmäßige Auslöschung nach der



Abb. 2. Mit Schwefelsäure und Ammoniak behandeltes, mit Eosin gefärbtes und in Balsam eingeschlossenes Kopfhaar: Beginnendes Aufblättern des Oberhäutchens. Vergr. etwa 200 : 1.



Abb. 3. Kopfhaar behandelt wie in Abb. 2: Oberhäutchen stark aufgeblättert. Vergr. etwa 200 : 1.



Abb. 4. Kopfhaar behandelt wie in Abb. 2: Oberhäutchen stark aufgeblättert, seine Schüppchen am distalen Rand eingerollt. Vergr. etwa 200 : 1.

Länge einem so verwickelten Formenverlauf, wie *Frieboes* ihn annimmt, widerspricht.

Es bleibt uns nur noch übrig, auf gewisse, bereits in der Einleitung angedeutete Einzelheiten der *Frieboes*schen Darstellung der macerierten Haare einzugehen, welche das *Oberhäutchen* betreffen, das jener Autor zu Unrecht leugnet. Unter dem Hinweis auf eine *Rabl*sche Abbildung, die ein mit Natronlauge behandeltes Augenbrauenhaar darstellt (Abb. 2 bei *Frieboes* a. a. O.), wird gesagt, daß die dort als Cuticula bezeichnete Lage nichts anderes sei als die an die Haaroberfläche steigenden, dort verlaufenden und sich wieder einsenkenden Fasern, und dann

weiter: „Warum sie bisweilen offenbar sehr regelmäßig an der Stelle, wo sie sich wieder ins Haar senken, abbrechen und sich dann natürlich wie in Abb. 2 nach außen borstenartig aufreihen, läßt sich nicht entscheiden. Daß sie es mindestens ebensooft nicht tun, beweist das Mikrophotogramm Abb. 5. Was wir hier sehen, sind natürlich einfach losgesprengte Haarfäserchen, deren eines Ende zum Teil noch im Haar feststeckt."

Diese Deutung ist, wie ich bereits früher betont habe (s. Einleitung), durchaus verfehlt; vielmehr handelt es sich bei dem borstenartigen Besatz des macerierten Haares um die am distalem Rande starkgelockerten und in ihrer natürlichen Anordnung gestörten Cuticularzellen, die unten rechts in der *Frieboes*schen Abbildung als dünne, infolge der Maceration leicht eingerollte Blättchen ganz isoliert zu sehen sind. Stellt doch, wie sich im folgenden zeigen wird, das von *Frieboes* angewandte Macerationsverfahren eine ausgezeichnete Methode zum *Nachweis* der Cuticula dar. Im Beginn der Maceration (Abb. 2) hebt sich nämlich (ohne mechanische Bearbeitung) von der längsstreifigen achsialen Rinde, die noch vollkommen intakt ist, eine peripherische Zone ab, die bei Einstellung auf den optischen Längsschnitt des Haares wie undeutlich gefasert aussieht, wobei die Enden der scheinbaren „Fasern" nach außen divergierend alle dem distalen Haarende (in den Abbildungen stets nach oben) zuweisen. Fokussiert man aber die Oberfläche des Haares, wie im wesentlichen bei Abb. 2 geschehen, so bemerkt man an Stelle der Fasern *quer* über das Haar verlaufende zarte Striche, die eine zwar leichte, aber dadurch charakteristische Krümmung besitzen, daß die Konvexität der Biegung stets dem distalen Haarende zugekehrt ist. Ein Vergleich der Einstellung auf die Oberfläche des Haares und seinen optischen Längsschnitt nötigt also, die scheinbaren Fasern auf der Oberfläche als Durchschnittsansichten zarter Blättchen aufzufassen, die dem Beschauer im ersten Falle ihre freie Kante darbieten, wie man sich denn auch durch genaues Eingehen auf die Einzelheiten des optischen Längsschnittes von einer solchen Sachlage unmittelbar überzeugen kann.

Bei fortschreitender Maceration (Abb. 3) erhält man aber noch weit auffallendere Bilder: die peripherische Zone lockert sich mehr und mehr, und ihre scheinbaren „Fasern" nehmen ein zerzaustes Aussehen an. Aber auch jetzt weisen sie noch alle mit ihren freien Enden zur Haarspitze hin, und die Tatsache, daß die Rinde noch ein geschlossenes scharf begrenztes Ganze darstellt, lehrt, daß sie mit deren Fasern nichts zu tun haben. Da Abb. 3 mit Grünfilter aufgenommen wurde, erscheint der mittlere Teil des Haares zu dunkel, als daß in seinem Bereich das Verhalten der zottigen Haaroberfläche zu beobachten wäre. Doch findet man auch leicht Haare, an denen der *lamellöse* Charakter der Elemente der peripherischen Zone auch im optischen Längsschnitt einwandfrei hervortritt (Abb. 4). Mit dem Fortschreiten der Maceration beginnen

nämlich die zarten, dachziegelig sich deckenden Schüppchen der Cuticula — etwas anderes ist die aufgelockerte Oberflächenschicht des Haares nicht — sich immer mehr und mehr aufzurichten, wodurch ihre charakteristische Neigung stark verwischt wird, während zugleich die einzelnen Blättchen sich von ihrem freien Ende, aber auch von den Seitenrändern her einzurollen pflegen. Damit kommt auch in der Profilansicht ihre wahre Gestalt zweifelsfrei zur Wahrnehmung. Weiter aber kann man auf einem solchen Stadium der Maceration durch Hin- und Herrollen des Haares seine gelockerte Außenschicht leicht zur völligen Ablösung bringen und sieht dann die zarten kernlosen Cuticularschüppchen isoliert als längliche, mehr oder minder eingerollte Blättchen (Abb. 5), ein Anblick, der auch den stärksten Zweifel an der Existenz und der lamellösen Beschaffenheit der Cuticularschüppchen restlos beseitigen dürfte.



Abb. 5. Kopfhaar behandelt wie in Abb. 2: Schüppchen des Oberhäutchens durch Rollen des Haares isoliert. Vergr. etwa 200:1.

Nur dadurch, daß *Frieboes* anscheinend ausschließlich den Endstadien der Maceration seine Aufmerksamkeit zugewandt hat, in denen die Cuticula bereits größtenteils abgefallen ist, konnte ihm das im Vorigen geschilderte charakteristische *Aufblättern der Cuticula* entgehen, und nur so wird es verständlich, daß er die vollkommen isolierten Cuticularzellen, wie sie in den letzten Stadien der Maceration vorliegen und auch in seiner Abb. 5 a. a. O. zu sehen sind, ganz und gar verkannte.

Ergebnis.

Unsere Nachprüfung der in der Überschrift genannten Behauptungen von *Frieboes* ergab ihre *Unrichtigkeit*; was von den diesbezüglichen Beobachtungen des Autors zutreffend ist, erwies sich als bereits bekannt, und was von ihnen neu sein soll, stellte sich als irrtümlich heraus. Als — ungewolltes — Verdienst der *Frieboes*schen Arbeit bleibt, daß die Färbung der Haare mit Methylenblau ein sehr rasch und prompt wirkendes Verfahren zur besseren Sichtbarmachung der Zellenzeichnung des Oberhäutchens in seinem natürlichen Verhalten ist und die Schwefelsäure-Ammoniak-Methode ein geeignetes Verfahren zu seiner drastischen Demonstration durch Aufblättern darstellt.

Die pathogenen Hyphomyceten der Gießener Gegend.

Von

Dr. **Willy Engelhardt.**

(Aus der Universitäts-Hautklinik in Gießen [Prof. Dr. *Jesionek*].)

(Eingegangen am 14. April 1923.)

Die Arbeiten, die über die geographische Verbreitung der Pilze vorliegen, sind nicht sehr reichhaltig. Sie beweisen aber die Verschiedenheit der Pilzflora in den verschiedenen Ländern. Was Deutschlands Hyphomycetenflora anbetrifft, so sind mir nur Arbeiten über die Flora der Berliner, Hamburger, Liegnitzer und Kieler Gegend bekannt. Es ergibt sich daraus eine große Mannigfaltigkeit der Arten, während sich aus der ausländischen Literatur für Dänemark (Trichophyton plicatile), für Frankreich (Tr. crateriforme), für Italien (Tr. cerebriforme) und Argentinien (Tr. violaceum) eine gewisse Einförmigkeit ergibt.

Da die Pilzbestimmungen in Deutschland vorwiegend an Großstadtmaterial ausgeführt wurden — mit Ausnahme der *Grütz*schen Arbeit über die Pilzflora Schleswig-Holsteins — schien es von Interesse, die Pilzflora einer vorwiegenden Landbevölkerung zu untersuchen. Die Fälle der Gießener Hautklinik sind dazu besonders geeignet, da sie sich fast durchweg aus der Landbevölkerung rekrutieren. Während in Hamburg z. B. (*Lewandowsky*) die humanen Arten beinahe drei Viertel des gesamten Materials (in 70% Tr. cerebriforme) ausmachen, ähnliche Verhältnisse auch in Berlin festgestellt wurden (*W. Fischer*), halten sich die humanen Formen mit den tierischen in den Fällen der Stadt-Landbevölkerung Schleswig-Holsteins die Wage (48% tierische, 52% humane und Übergangsformen). Es fällt in letztem Falle die große Zahl der faviformen Wuchsformen auf, die bei uns gegenüber den Gypseumarten stark in den Hintergrund treten.

Unter 166 Fällen von Pilzerkrankungen, von denen mir im Laufe des Jahres 1922 (Favus und Sporotrichosefälle aus dem Jahre 1920) Material zur Verfügung stand, fanden sich:

1. Favus	1 Fall	Kopffavus
2. Sporotrichose	2 fragliche Fälle	1 sporotrichot. Schanker 1 disseminierte Form
3. Mikrosporie	4 Fälle	Kopferkrankungen
4. Trichophytie	138 Fälle	darunter:

Lokalisation	Trichophytia profunda 70	Tr. superficialis 68
Gesicht	39	24
Nacken und Hals	4	15
Arme und Hände	17	20
Behaarter Kopf	5	—
Bedeckte Körperstellen . . .	5	8
Nägel	1 Nageltrichophytie ohne Körpererkrankung	
5. Eczema marginatum . .	2 Fälle	Inguinalgegend
6. Pityriasis versicolor . . .	7 Fälle	Brust und Rücken
7. Erythrasma	1 Fall?	Inguinalgegend
8. Oberflächliche Hautblasto- und Hautseormykosen .	11 Fälle	6 mal Interdigitalfalten. 2 mal zwischen den Zehen. 3 mal Inguinalgegend.

Von diesen Fällen wurden Kulturen versucht. Die Ergebnisse sollen in folgendem besprochen werden. Zur Technik der Untersuchungen sei erwähnt: nach der Untersuchung von Schuppen und Haaren in 15 proz. Kalilauge, um womöglich Endo- bzw. Ektothrixcharakter festzustellen und die Unterscheidung in klein- und großsporige Formen zu treffen, wurde das Material in Alkoholäther entfettet und von anhaftenden Bakterien möglichst befreit. Nach Zerkleinerung folgte die Aussaat auf Maltoseagar in Petrischalen, ebenso auf Kohlehydratagar. Der Nährboden wurde genau nach *Sabourauds* Vorschrift hergestellt, allerdings mußten deutsche Präparate dazu benutzt werden. Zeigte sich nach 10—14 Tagen kein Wachstum, wurden die Platten im Brutschrank bei 37° weiterbeobachtet. In den meisten Fällen mußte die Aussaat wiederholt werden, sei es wegen zu starker Verunreinigung, sei es wegen der Nichtkeimfähigkeit des Saatmaterials. Die angegangenen Kulturen wurden auf Schrägagarröhrchen von 5 cm Durchmesser, beschickt mit Maltose- und kohlehydratfreiem Agar, überimpft und zwar unter Mitnahme eines kleinen Nährbodenstückchens und weiter beobachtet, d. h. die Wuchsformen mit den Originalphotogrammen *Sabourauds* verglichen. Bei den Impfungen wurde darauf gesehen, daß Kulturausläufer auch auf die Glaswand übergriffen; so war in vielen Fällen eine mikroskopische Beobachtung durch die Glaswand hindurch ermöglicht. Sehr gute Dienste leistete mir hierbei das neue Leitzobjektiv 6 lg, das eine vorzügliche Beobachtung durch Glasdicken bis zu 0,9 mm gestattete. Außerdem wurden Kulturteilchen von Randpartien und Zentrum mikroskopisch untersucht und — wenn nötig — Insitukulturen nach *Plaut* angelegt. Die Riesenkolonien wurden monatelang durch Überimpfung fortgezüchtet und schließlich die Verschiedenheiten zeigenden Arten auf einen *Sabouraud*schen Maltosenährboden überimpft, der von einem Herstellungstag stammend sicher gleiche Wachstumsbedingungen bot, auch was Wasser und Sauerstoffgehalt und Konsistenz anbetrifft. Die Schnelligkeit des Wachstums wurde bestimmt, kleinere Verschiedenheiten im Aussehen, bedingt durch physikalische Änderungen des Nährbodens konnten ausgeglichen bzw. als konstant angenommen werden. Gerade die Konsistenz des Agars, bzw. der Wassergehalt ist es, die großen Einfluß auf die Falten- und Windungenbildung der Kulturen besitzen und dadurch leicht Irrtümer hervorrufen können. In gleicher Weise wurden Kulturen auf Bierwürzgelatine angelegt und beobachtet. Das Pilzwachstum war ein viel langsameres, die Verflüssigung mit Ausnahme des Epidermophytons eine vollkommene.

Kommen wir nun zu den einzelnen Krankheitsbildern, so sehen wir, daß der Favus oder Erbgrind für die Klinik der hiesigen Gegend nur geringes Interesse besitzt. In 15 Jahren kam ein einziger Fall von

Kopffavus mit typischer Scutulabildung bei einem 24jährigen Mädchen aus der Dillenburger Gegend zur Beobachtung.

Züchtungsversuche im Jahre 1920 ergaben das Achorion Schönleinii. Versuche im letzten Jahr mit dem vorhandenen Material Kulturen zu erhalten, waren ergebnislos. Die mikroskopische Lagerung im Haar, ebenso das klinische Bild sprechen mit Sicherheit für den humanen Typ. Anamnestisch war nichts Näheres zu ermitteln.

Die Diagnose „Sporotrichose" wurde zweimal gestellt. Der Pilznachweis ebenso wie die Kultur ist in beiden Fällen nicht geglückt, so daß man die Diagnose mindestens als zweifelhaft bezeichnen muß. Im 1. Falle handelte es sich um einen alten kachektischen Mann, mit einem ulcero-crustösen Herd an der Wange, der zuerst als Trichophytieherd angesprochen wurde. Er kam am Tage nach der Einlieferung zum Exitus. Bei der Sektion wurde die Diagnose Sporotrichose gestellt. Es hätte sich also um einen sporotrichotischen Schanker gehandelt, um eine lokalisierte Sporotrichose. Der 2. Fall betraf einen 20 Jahre alten Kutscher, der klinisch das Bild einer unregelmäßig disseminierten Sporotrichose bot mit größeren und kleineren Abscessen, erweichten und nicht erweichten indolenten subcutanen Knoten, Papeln, Pusteln, ekzematoiden Herden und Lymphdrüsenschwellungen mit Lymphangitiden. Knochen, Schleimhäute usw. waren nicht beteiligt. Der Fall wurde — ohne daß der Sporotrichonnachweis glückte — als Sporotrichose angesprochen, wurde jedoch in der *Herxheimer*schen Klinik, wo er 2 Jahre später zur Behandlung kam, als Blastomycosis cutis diagnostiziert und veröffentlicht (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**, 1. Heft). Nach dem dort Gebrachten liegt die Diagnose „Blastomycosis cutis" näher, obwohl die einwandfreie Feststellung der blastomycotischen Natur und der Ausschluß der Diagnose „Sporotrichose" nicht mit Sicherheit erbracht ist.

Mikrosporiefälle wurden 4mal beobachtet. Die Mikrosporie ist im Westen Europas heimisch, ist aber schon seit 1898 (Hamburg) auch im Westen des deutschen Sprachgebietes häufiger beobachtet worden; es begann seit 1902 (Bonn und Straßburg) ein allmähliches Übergreifen nach dem Osten, wie kleinere Epidemien in Basel (1905), Köln (1906), St. Gallen (1907), Berlin (1908) veranschaulichen — also eine Epidemiewanderung, die in nicht allzu langer Zeit auch das östliche Deutschland erreichen wird.

Vor und während des Krieges nicht mit Sicherheit hier festgestellt, kamen im Februar 1922 2 Geschwister zur poliklinischen Behandlung — das eine unter dem Bilde einer typischen Mikrosporie ohne entzündliche Erscheinungen, das andere ein Jahr jüngere Schwesterchen mit regelrechter Kerionbildung auf dem behaarten Kopf. Es wurde zuerst an eine kleinsporige Trichophytie gedacht. Die Kultur ergab jedoch ein Mikrosporon lanosum. Derselbe Erreger bewirkte also bei dem zuerst erkrankten 6jährigen Schwesterchen eine entzündliche Mikrosporie mit Kerionbildung, was bei dem animalen Typ zu erwarten war — bei dem sicher durch die Schwester infizierten Zwillingsbruder die nichtentzündliche Form. Es scheint also eine Anpassung an das menschliche Terrain stattgefunden zu haben, wodurch die entzündungserregende Wirkung bei dem Knaben stark abgeschwächt wurde. Über ähnliche Virulenzänderungen bei den Trichophytien wird weiter unten berichtet werden. Beim 3. und 4. Fall handelt es sich ebenfalls um 2 Geschwister von 2 bzw. 4 Jahren — eingeliefert im August 1922. Der Infektionsort scheint Köln gewesen zu sein, das ja seit der Mikrosporiepidemie 1906 (55 Fälle) immer wieder vereinzelte Fälle liefert. Es handelte sich in beiden Fällen

um die typische nichtentzündliche Mikrosporie des behaarten Kopfes mit allerdings auch einigen kleineren Gesichtsherden. Die Kulturen ergaben den humanen *Audouini*schen Typ. Die Züchtung gelingt leicht, jedoch muß betont werden, daß gerade beim Mikrosporon größte Sorgfalt auf die Nährbodenbereitung gelegt werden muß — ein anderes Pepton, ein anderes Maltosepräparat, ein höherer Wassergehalt des Agars kann schon Änderungen der Wuchsformen hervorrufen. Bei der Aufstellung neuer Spielarten sollte das wohl bedacht werden.

Verhältnismäßig leicht zu züchten und zu diagnostizieren ist der Erreger des Ekzema marginatum oder besser gesagt der Epidermophytie, da die Lokalisation keineswegs so typisch ist, wie *Hebra* angenommen hat.

In den meisten unserer Fälle wurde die Diagnose erst nach der Pilzzüchtung gestellt; sie wurden vorher wegen der Lokalisation am Unterarm, Nacken usw. als Herpes tonsurans vesiculosus angesehen bzw. in einem Fall als Pityriasis rosea. Die klinische Diagnose wurde zweimal gestellt, während die Kulturen 6 mal einwandfrei Epidermophytie ergaben. Die Riesenkolonien sind leicht zu erkennen; charakteristisch ist der gelbgrünliche Farbenton, den kein anderer bekannter Pilz aufweist. Untersucht man dann Kulturteilchen, so wird die Diagnose sichergestellt durch die an Bananen erinnernden Sporen, die bei keiner anderen Pilzart vorkommen. Auf Maltoseagar werden die Kulturen nach 3—4 Wochen pleomorph, und zwar tritt der Flaum in zerstreuten Büscheln auf, im Zentrum beginnend. Bierwürzgelatine wird nicht in dem Maße zur Verflüssigung gebracht wie bei den hier untersuchten Trichophytonarten.

Im Gegensatz zur Epidermophytie ist eine Züchtung des Erregers der Pityriasis versicolor — des Mikrosporon furfur — in keinem der beobachteten 7 Fälle gelungen.

Mikroskopisch glückte der Nachweis immer leicht. Die Kultur des M. furfur ist so schwierig, daß *Sabouraud* die Möglichkeit überhaupt in Frage stellt. Reinzüchtungen sind angeblich von *Spietschka* erhalten, seine Versuche von *Matzenauer* bestätigt worden. Die Kolonien wurden auf Harnagar (1 : 10) erhalten, der auch zu unseren Zuchtversuchen benutzt wurde. Auffallend war mir die Tatsache, daß auf 4 der 6 angelegten Kulturen von dem Saatmaterial ausgehend, schöne, große Penicillium glaucum-Kolonien angingen. Ohne weitere Folgerungen daraus zu ziehen, muß festgestellt werden, daß in den abgeschabten Hautschuppen auch keimfähiges Material dieser Pilzart vorhanden gewesen sein muß. Unter dem Mikroskop wurde in der feuchten Kammer aus einer Hautschuppe (in situ-Methode nach *Plaur*) ein einwandfreies Wachstum typischer Penicilliumfruchthyphen beobachtet. Versuche, durch Inokulation der Schimmelpilzsporen auf menschlicher Haut eine Pityriasis hervorzurufen, sind nicht geglückt.

Geringe Bedeutung für die hiesige Gegend besitzt das Mikrosporon minutissimum. Obwohl *Stein* das Erythrasma für ein ebenso häufiges Krankheitsbild hält, wie die Pityriasis versicolor, konnte hier nur ein Fall beobachtet werden, bei dem jedoch die Diagnose weder durch den Nachweis der Pilzelemente, noch durch die Kultur sichergestellt wurde. Der Erreger ist ein schwer züchtbarer Pilz, der äußerste Kleinheit seiner Hyphen und Sporen zeigt und von *Sabouraud* zu den Streptotricheen gerechnet wird; eine künstliche Züchtung ist bis jetzt noch nicht einwandfrei gelungen.

Die von *Stein* unter „Fadenpilzerkrankungen des Menschen" abgehandelte Trichomykosis palmellina sei der Vollständigkeit halber erwähnt. Sie wurde bei dem mir zur Verfügung stehenden Material 7 mal

in den Achselhaaren von Frauen — immer rötlich-blonden Individuen — beobachtet und untersucht. Sicher ist das Vorkommen um ein Vielfaches häufiger.

Fadenpilze konnten weder kulturell noch mikroskopisch nachgewiesen werden. Die Haare waren in eine schleimartige, aus verschiedensten Kokken und kokkenähnlichen Gebilden zusammengesetzte Masse eingebettet.

Während bei all diesen Pilzerkrankungen also eine ziemliche Einförmigkeit herrscht, wurden bei der größten und für die Gießener Gegend wichtigsten Fadenpilzgruppe — den Trichophytonpilzen — ein gewisser Formenreichtum festgestellt. Ein Versuch, im Präparat Endo- oder Ektothrixform festzustellen, glückte wohl in vielen Fällen; in ebenso vielen aber mußte man sich damit zufrieden geben, ein völliges Freisein der Haare bzw. gemischte Formen festzustellen. Glückte es einwandfrei, so war man erstaunt, daß bei reiner Endothrixform nachher bei der Kultur ein Tr. gypseum — also eine Ektothrixform — erhalten wurde, obwohl man eine humane Endothrixform hätte erwarten müssen. Das erlebte man öfters, so daß wir auf Ekto- und Endothrixnachweis weniger Gewicht legten und uns damit begnügten, anamnestisch etwas über die Art der Infektion zu erfahren. So erwiesen sich in beinahe drei Viertel der Fälle die Infektionen von krankem Rindvieh ausgehend. In 5 Fällen glückte es, von kranken Tieren infizierte Haare zu erlangen, und hier erwies sich, daß wohl kulturell derselbe Pilz wuchs, daß aber die Lagerung im Haar endothrich war, während im Menschen eine ekto-endothriche, meistens aber eine ektothriche Lagerung beobachtet wurde. Es scheint also der dem Tier angepaßte Typus für den Menschen größere pathogene Eigenschaften zu besitzen; die Gewebsreaktion ist stärker und die sofort in Tätigkeit tretenden Abwehrmaßnahmen des Körpers verhindern ein Eindringen in das Haar. Bei längerem Bestehen der meist tiefen Trichophytieform tritt dann mit fortschreitender Anpassung der Pilze an den menschlichen Körper auch eine Infiltration des Haares ein, ohne daß man daraus nun mit Sicherheit auf eine humane oder animale oder Übergangsform (Neo-Endothrix *Sabourauds*) schließen dürfte.

Bei der Berücksichtigung der Berufe der Patienten fielen besondere Berufsklassen auf, die scheinbar der Infektion besonders ausgesetzt sind; das sind vor allem Viehhändler und Metzger, dann in zweiter Linie Bäcker und Schreiner und deren Kinder. Schon *Sabouraud* spricht die Annahme aus, daß Trichophytonpilze in der Natur saprophytisch vorkommen, von da auf das Tier bzw. den Menschen übertragen werden. Unsere Beobachtungen sprechen in diesem Sinne. Auf den Menschen — die Bäcker und Schreiner in unseren Fällen, die durch Mehl- bzw. Holzstaub der Infektion besonders ausgesetzt sind — siedelt sich der saprophytisch lebende Pilz an. Er ruft — fast durchgehend — eine oberflächliche Trichophytie hervor. Gelangen die Pilze zuerst auf ein Tier,

so erfahren sie eine Virulenzerhöhung durch Anpassung. Dem Gedankengang *Grütz'* folgend, wäre eine Erklärungsmöglichkeit der Virulenzsteigerung die Annahme, daß die Pilze, die ein proteolytisches und keratolytisches Ferment produzieren, diese Fähigkeit auf der derberen, bindegewebsreicheren Haut des Tieres in erhöhtem Maße ausbilden. Diese Fähigkeit vererbt sich und führt auf den menschlichen Hautorganen zu stärkerer Reaktion — es kommt zur Tr. profunda oder Sycosis — bei unseren Viehhändlern und Landwirten mit krankem Vieh. Der Parasitismus könnte also sowohl beim Menschen als auch beim Tier primär erworben werden. Durch Weiterübertragung des Tiertypus von Mensch zu Mensch erfolgt dann wieder eine Virulenzverminderung, die ebenfalls wieder durch Anpassung zu erklären ist. Die Fermentbildung wird dem verringerten Bedarf angepaßt. Drei hier beobachtete Familieninfektionen sprechen durchaus in diesem Sinne.

1. Der Großvater — ein Bergmann mit einer kranken Kuh — bekommt eine tiefe eitrige Trichophytie mit starker Granulombildung im Gesicht. Im mitgebrachten Kuhhaar ist der Haarbalg frei von Pilzelementen, nur das Innere des Haares ist befallen — also Endothrixtyp. Auf dem Pat. wächst der Pilz als ausgesprochener Ektothrix, die Haarbälge mit Pilzelementen angefüllt, das Haar frei. Das Enkelkind infiziert sich beim Großvater, ebenso die Tochter. Beide bekommen eine Tr. superficialis des Gesichtes ohne stärkere entzündliche Erscheinungen. Kulturell wird aus Material vom Großvater, dem Enkelkind und der Kuh das Tr. gypseum radiolatum gezüchtet. Bei der Tochter glückte die Züchtung nicht.

2. Ein 25jähriger Ehemann mit tiefer Trichophytie des bebarteten Gesichtes infiziert seine Frau, die an einem Herpes maculosquam. und vesiculosus erkrankt. Kulturergebnisse: Tr. gypseum asteroides bei beiden Pat.

3. Ein 3. analoger Fall wurde ebenfalls bei einem jungen Ehepaar beobachtet — Mann mit tiefer Trichophytie, Frau mit einem Herpes tonsurans der linken Halsseite. Kulturell: Tr. gypseum asteroides bei beiden Patienten.

Es besteht also die Tatsache zu Recht, daß durch Tierpassage eine Virulenzerhöhung, durch Menschenpassage eine Virulenzverminderung eintritt.

Bei der stark vorwiegenden Landbevölkerung war mit einem starken Überwiegen der tierischen Formen zu rechnen. Tatsächlich fanden sich unter 105 Trichophytonkulturen, die von ca. 140 Fällen angingen, in 87% der Fälle die animalen Arten. Der Prozentsatz der tiefen Trichophytien betrug nur 51%, obwohl man, da animale Typen ja meist tiefe Trichophytien hervorrufen, an 80% hätte erwarten müssen. Der Unterschied erklärt sich durch Fälle, bei denen die Übertragung durch einen vom Tier infizierten Menschen veranlaßt wurde, ähnlich den drei oben beschriebenen, so daß eine gewisse Anpassung an menschliches Terrain schon erworben worden ist.

Unter den tierischen Erregertypen nehmen die Trichophyton gypseum-Arten, kleinsporige Ektothrixformen *Sabourauds*, den bevorzugten Platz ein. Meist eine Trichophytia profunda bewirkend, kommen aber

auch oberflächliche Formen zustande, besonders an weniger behaarten Stellen der Frauen (Arme, Hals und Nacken). Unter den Gypseumarten steht an erster Stelle das Tr. gypseum asteroides in 52% der Fälle; es folgen Tr. gypseum radiolatum in 10% und eine dem *Sabouraud*schen Tr. lacticolor stark ähnelnden, aber nicht vollständig gleichende Pilzart vom Gypseumcharakter in 5%.

Das Tr. niveum — ebenfalls kleinsporige Ektothrixform — wurde in 11% beobachtet, verhielt sich, was das Krankheitsbild anbetraf, wie die Gypseumarten.

Dagegen rief der einzige, in 9% beobachtete Vertreter der großsporigen Ektothrixform — das Tr. faviforme ochraceum — in sämtlichen Fällen eine tiefe Sycosis hervor, mit Ausnahme eines einzigen Falles, wo der Patient — Viehhändler — sofort die Klinik aufsuchte und ein Herpes tonsurans maculosquamosus und vesiculosus der Beine und Arme festgestellt wurde. Es stimmt dies mit der Beobachtung überein, die in Kiel gemacht wurde. Das dort unter dem Rinderbestand vorwiegende Tr. faviforme album ruft beim Menschen immer stark entzündliche Trichophytien hervor. Auch bei uns handelte es sich immer um Landwirte oder Leute, die viel mit Vieh in Berührung kamen und meist angaben, daß ein Tier an Schuppenflechte oder „Geisgrind" erkrankt sei. Andere Vertreter der großsporigen Gruppe, wie das Tr. equinum, das vielleicht zu erwarten gewesen wäre, wurden nicht beobachtet.

Während die Identifizierung dieser Arten verhältnismäßig wenig Schwierigkeiten bereitete, war die Einordnung der Endothrix- und Neoendothrixarten wesentlich schwieriger. Sie wurden in nur 13% der Fälle gefunden, und zwar Neoendothrix in 6% und Endothrixarten in 7%. Anamnestische Angaben konnten von den Patienten in nur 2 Fällen erhalten werden, die angaben, sich die Krankheit beim Rasieren zugezogen zu haben.

Im Gegensatz zu den Großstädten, z. B. Berlin, wo das Tr. cerebriforme den weitaus häufigsten Pilz darstellt und sowohl in tiefen als oberflächlichen Läsionen bei Erwachsenen und Kindern gefunden wird, wurde die Neo-Endothrixart in hiesiger Gegend nur in 6% der Fälle beobachtet. Es handelte sich ausschließlich um oberflächliche Erkrankungen. Schwierigkeiten bereitete die Abgrenzung gegen das Tr. plicatile, da die verschiedenen Reinkulturen einmal mehr gehirnförmige, das andere Mal mehr faltige Einbuchtungen zeigten. Ich möchte also diese 6% zur Tr. plicatile cerebriforme-Gruppe zählen.

Von rein humanen Arten gelang in 7 Fällen die Züchtung. Das Trichophyton crateriforme, dessen Kultur wieder leicht zu unterscheiden ist, wurde in nur 5% beobachtet, darunter ein unsicherer Fall. In 4 Fällen aus oberflächlichen Affektionen des Gesichtes gezüchtet, betrafen die Fälle drei noch nicht geschlechtsreife Kinder und einen 68jährigen

Mann. Der 5. Fall bot das Bild einer isolierten Nagelerkrankung ohne Beteiligung des übrigen Körpers. Die Kultur stand dem crateriformen Typ im Aussehen am nächsten, so daß ich ihn zu dieser Gruppe zählte. Obwohl nach *Pallizarri* 13% aller Trichophytiekranken an Nagelaffektionen leiden sollen, ist diese isolierte Nageltrichophytie der einzige hier beobachtete Fall.

Als 2. und 3. hier gefundene Endothrixart — in je 1 Falle — bedarf als Seltenheiten ein Tr. violaceum und ein Tr. acuminatum Erwähnung. Die feucht aussehende, langsam wachsende, anfangs schön violette Violaceumkultur verlor im Laufe von 10 Monaten der Weiterzüchtung ihre Farbe bis auf ein ganz lichtes Hellviolett und näherte sich im Aussehen stark dem Acuminatumtyp. *Grütz* hat den umgekehrten Fall geschildert, bei dem ein anfangs nicht farbstoffbildender Pilz durch Fortzüchtung die Eigenschaften der Farbstoffbildung erlangte und weiter vererbte. Er nimmt an, daß es sich um eine Variation oder gar echte Mutation handelt. Die Trichophytonacuminatumkultur wurde aus einer oberflächlichen Trichophytie des Gesichtes erhalten, und zwar von einem Patienten, der, im besetzten Gebiet wohnend, angeblich viel mit Engländern und Franzosen zusammenkommt.

Die Mycosen der Haut — durch Hefen und Soorpilze verursacht — sollen der Vollständigkeit halber mit aufgeführt werden. Die Soorpilze bilden gewissermaßen die Übergangsformen zwischen Sproß- und Fadenpilzen. In ca. 25% der Fälle handelt es sich um echte Hefen, in 75% um drei untereinander kulturell verschiedene soorpilzähnliche Stämme. In einer demnächst erscheinenden Arbeit wird Näheres darüber berichtet werden.

Zusammenfassend läßt sich über die Pilzflora der Gießener Gegend sagen:

Die Achorion- und Sporotrichonerkrankungen — Favus und Sporotrichose — gehören zu den größten Seltenheiten. Die Mikrosporie wurde zum ersten Male im Februar 1922 bei einem Geschwisterpaar beobachtet; ein analoger Fall bei 2 Brüdern kam im August 1922 zur Beobachtung. Im 1. Falle war der Erreger das Mikrosporon lanosum, im 2. das Mikrosporon Audouini.

Die wichtigste Dermatomycose ist die Trichophytie. Sie wird verursacht in weitaus den meisten Fällen (87%) durch animale Arten. Ihr hauptsächlichster Vertreter ist das Tr. gypseum mit 67% (Tr. gyp. asteroides 52%, Tr. gyp. radiolatum 10%, Tr. gyp. lacticolorähnlich 5%). Dann folgt das ebenfalls kleinsporige Tr. niveum mit 11% und das Tr. faviforme ochraceum — eine großsporige Form — mit 9%.

Von Übergangsformen (Neo-Endothrix *Sabourauds*) wurden 6% beobachtet, zur Tr. cerebriforme-plicatile-Gruppe gehörig.

Die rein humanen (Endothrix-) Formen waren vertreten in 7% (Tr. crateriforme 5%, Tr. violaceum 1%, Tr. acuminatum 1%).

Von den angelegten Tr.-Kulturen konnten in ca. 75% Reinkulturen erhalten werden; es besteht die Wahrscheinlichkeit, daß unter den restlichen 25% noch schwerer züchtbare Arten sich verbergen.

Ekzema marginatum und Pityriasis versicolor kommen in gleicher Häufigkeit zur Beobachtung. Züchtung des Epidermophyton gelingt leicht, Züchtung des Mikrosporon furfur überhaupt nicht.

Die Diagnose Erythrasma wurde in 1 Falle gestellt, konnte aber weder mikroskopisch noch kulturell sichergestellt werden.

Größere Bedeutung haben die oberflächlichen Hautblasto- und Hautsoormycosen, die sowohl durch reine Hefen, als auch durch Soorpilze hervorgerufen werden können. Die Lokalisation ist nicht immer die typische zwischen Fingern oder Zehen; bei 3 von 11 Fällen hatten die Pilze ein typisches Krankheitsbild in der Ingunialgegend und zwischen den Schenkeln hervorgerufen.

Von den Großstadtstatistiken Hamburg und Berlin unterscheidet sich die hiesige Pilzflora also durch das Überwiegen der animalen Arten, was bei dem Viehreichtum unserer Gegend nicht wunder zu nehmen ist.

(Aus der Universitätshautklinik zu Königsberg [Prof. *W. Scholtz*].)

Zur Pathogenese der Salvarsandermatitis und über den Arsennachweis in der Haut nach Salvarsanbehandlung.

Von

Dr. S. Silberstein,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 27. Februar 1923.)

Über die Entstehungsursache der im Verlauf von reinen Salvarsan- oder von kombinierten Salvarsanquecksilberkuren mitunter auftretenden Dermatitiden, „deren unberechenbares Auftreten die große Furcht ist, die das Salvarsan dem Therapeuten einflößt" (*Pinkus*), herrscht noch immer eine beträchtliche Unklarheit. Wir wollen ganz außer dem Bereich unserer Untersuchungen lassen, daß es nach der Ansicht vieler Autoren (*Neisser*, *Mayr* und *Thieme*, *Buschke* und *Sklarz*, *Hofmann*, *Schuhmacher*), schwer ist, Hg-Exantheme von Salvarsanexanthemen zu trennen und nur daran festhalten, daß seit dem Beginn der Salvarsantherapie die Zahl der im Verlauf einer kombinierten Quecksilber-Salvarsankur auftretenden, schweren Dermatitiden ganz auffallend zugenommen hat, also die weitaus große Mehrzahl dieser Dermatitiden schon hiernach wahrscheinlich als Salvarsandermatitiden anzusehen sind. Die Annahme, daß es doch Hg-Exantheme seien, denen durch das Salvarsan nur der Weg geebnet wäre, erscheint auch deshalb wenig wahrscheinlich, weil Quecksilberexantheme meist nicht in dieser schweren Form zu verlaufen pflegen, und weil sich ferner Exantheme nach reiner Salvarsanbehandlung in bezug auf ihre Symptome und ihren Verlauf in keiner Weise von denen nach kombinierter Salvarsan-Quecksilberbehandlung unterscheiden. Wir stehen auf dem Standpunkt, daß es sich bei den im Verlauf einer kombinierten Salvarsan-Quecksilberkur auftretenden, schweren Dermatitiden in der Regel um Salvarsanexantheme handelt, und daß auch die von uns nach Salvarsan-Quecksilberbehandlung beobachteten Dermatitiden, über die weiter unten berichtet werden wird, so aufzufassen sind.

Über die Ursachen, weshalb das Salvarsan, das doch von den meisten Patienten anstandslos vertragen wird, bei einer kleinen Anzahl zu mehr oder minder schweren Schädigungen führt, sind die verschie-

densten Theorien aufgestellt worden. Das Auftreten von Salvarsandermatitiden einfach auf eine, wenn auch relative Überdosierung schieben zu wollen (*Ullmann*, *Kutznitzky* und *Langner*, *Krott*), geht unseres Erachtens nicht an. Denn Salvarsandermatitiden kommen oft genug schon nach kleinen Salvarsandosen vor, und selbst nach einer einzigen und noch dazu kleinen Salvarsaninjektion ist schon eine Dermatitis beobachtet worden (*M. Jessner*), während selbst nach sehr intensiver und lange fortgesetzter Salvarsanbehandlung, wie sie z. B. bei Tabes und Paralyse oft geübt wird, in der Regel keine Hautschädigungen auftreten. Immerhin soll damit nicht in Abrede gestellt werden, daß nach großen Salvarsandosen Dermatitiden etwas häufiger auftreten können als nach kleinen Dosen.

Mit der weiteren Annahme, daß eine Idiosynkrasie (*Zieler*, *Birnbaum*, *Klaar*) oder eine besondere, individuelle Disposition (*Kyrle*) vorliegt, wird höchstens die Tatsache erklärt, daß die große Mehrzahl der Patienten überhaupt keine Hauterscheinungen bekommt, bei vereinzelten Menschen aber schon nach relativ kleinen Dosen schwere Dermatitiden auftreten; es wird aber nichts über den Mechanismus ausgesagt, durch den die Erkrankung der Haut zustande kommt.

Gerade hierauf kommt es aber an. Wir müssen zu ergründen suchen, durch welche Vorgänge im Organismus diese eigenartigen, schweren Hautentzündungen im Verlauf der Salvarsanbehandlung zustande kommen. In dieser Beziehung gibt es im wesentlichen drei Möglichkeiten.

1. Es kann sich um eine direkte, unmittelbare Arsenwirkung auf das Hautorgan handeln (*Hauck*).

2. Durch Schädigung der Leber (*Erich Hoffmann*, *Hofmann*, *Stühmer*, *Fränkel-Heiden* und *Navassart*) oder des Darmes (*Stern*) kann es entweder zur Entstehung toxischer Stoffe kommen, oder die entgiftende Funktion der Leber kann versagen.

3. Durch Wirkung auf den Sympathicus können die Dermatitiden verursacht werden (*Jakobsohn* und *Sklarz*).

Bei allen diesen drei Möglichkeiten könnte man noch daran denken, daß ausschließlich oder wenigstens vorzugsweise bei Verwendung „schlechter" Salvarsanampullen oder Salvarsanlösungen Exantheme entstehen, sei es, daß sich in solchen Fällen toxische Arsenverbindungen, besonders giftige Oxydationsprodukte gebildet haben, sei es, daß andere giftige Spaltungsprodukte entstanden sind. Aber dieser Erklärungsversuch ist wohl von vorneherein abzulehnen. Denn die gleichen Exantheme entstehen nach allen Salvarsanpräparaten und auch den verschiedensten „Linsermischungen". Ferner hat man nach Verwendung derselben Operationsnummer bei mehreren Patienten mitunter gesehen, daß ein Patient wohl eine Dermatitis bekam, die anderen aber das

Präparat ohne Schaden vertrugen (*M. Jessner*). Diese letzte Beobachtung steht auch ganz im Einklang mit unseren bis in die letzten Tage immer wieder erhobenen Beobachtungen mit Altsalvarsan. Wir pflegen dies sehr häufig für mehrere Patienten zusammen zu lösen, was ja bei Altsalvarsan unbedenklich gemacht werden kann, und haben dabei auch gelegentlich einmal eine Dermatitis bei einem Patienten gesehen, während ein oder zwei andere Kranke, die einen gleich großen oder selbst größeren Teil der gleichen Lösung erhalten hatten, keinerlei Hautausschläge oder sonstige Schädigungen zeigten. Ebenso ist es nach unseren früheren Beobachtungen auch bezüglich der Encephalitis.

Ich will nun auf die oben angeführten drei Entstehungsmöglichkeiten der Salvarsandermatitis etwas näher eingehen und dabei zunächst die von *Jakobsohn* und *Sklarz* vertretene Theorie der Sympathicusschädigung kurz besprechen. Diese Autoren führen die Zunahme der Dermatitiden in Deutschland vornehmlich auf die durch den Krieg bedingte einseitige vegetabilische Ernährung zurück. Durch diese Kost werde dem Körper ein Überschuß an Kalium zugeführt, dessen Speicherung in den Zellen zu einer Verschiebung des Ionengleichgewichtes führen soll. Diese Veränderung des Ionengleichgewichtes wirke nun bei Hinzukommen des gleichsinnig wirkenden Arsens schädigend auf das vegetative Nervensystem, wie *Jakobsohn* und *Sklarz* in Anlehnung an *Zondeks* Versuche über Ionengleichgewicht und vegetatives Nervensystem annehmen. Dazu ist aber doch zu sagen, daß auch in den nicht blockierten Ländern, deren Bevölkerung nicht zu einer einseitigen Bevorzugung vegetabilischer Nahrungsmittel gezwungen war, in den letzten Jahren eine Zunahme der Salvarsandermatitiden zu beobachten ist, wenn auch ihr häufigeres Auftreten in Deutschland kaum geleugnet werden kann. Eine einfachere Erklärung dafür wäre darin zusuchen, daß die Bevölkerung durch die einseitige Unterernährung in Deutschland überhaupt weniger widerstandsfähig geworden ist. Immerhin ist eine Einwirkung des Salvarsans auf den Sympathicus nicht völlig von der Hand zu weisen. Man hätte sich die Entstehung der Salvarsandermatitis dann in ähnlicher Weise durch eine Schädigung der sympathischen Nerven zu erklären, wie das *Almquist* für die Quecksilberdermatitis tut. Der Beginn der Salvarsandermatitis aus einer dunklen Rötung, also einer deutlichen Gefäßparese, wäre dann die Folge einer direkten Reizung der gefäßerweiternden, beziehungsweise Lähmung der gefäßverengernden sympathischen Fasern. Hiermit würde sich auch die rasche und diffuse Ausbreitung des Exanthems über große Körperpartien, ja über den ganzen Körper gut in Einklang bringen lassen. Aber das Fehlen sonstiger Symptome, die auf eine Schädigung des Sympathicus zurückzuführen wären, muß dieser Annahme doch einen guten Teil ihrer Beweiskraft nehmen.

Betrachten wir nun die zweite oben erwähnte Möglichkeit der Entstehung der Dermatitiden durch Schädigung von Darm oder Leber, so müssen wir sagen, daß hier der Wirkungsmechanismus schon bedeutend klarer ist. Es ist bekannt, daß ein großer Teil des intravenös injizierten Salvarsans auf dem Wege über die Magen- und Darmschleimhaut ausgeschieden wird. *Stern* nimmt nun an, daß es bei bestehenden Magen-Darmstörungen, die durch die Ausscheidung des injizierten Salvarsans in den Darm erheblich verstärkt werden sollen, durch Resorption unvollständig verarbeiteter Nahrungsmittel zu Hauterscheinungen kommen kann. Weshalb führt dann aber die Steigerung einer Magen-Darmstörung aus anderen Ursachen als der Salvarsanausscheidung nicht auch zu ähnlichen schweren Hauterscheinungen?

Bezüglich der Leberschädigung durch Salvarsan nimmt *Erich Hoffmann* folgendes an. Ein Teil des Salvarsans wird bekanntlich bei intravenöser Zufuhr in der Leber gespeichert. Nach wiederholten Injektionen soll diese speichernde Fähigkeit der Leber noch zunehmen (*Stühmer*, *Riebes*). Die Leber hat nun die Aufgabe, auf die gespeicherten Stoffe entgiftend zu wirken und sie normalerweise in einer für den Körper unschädlichen Form wieder an den Kreislauf abzugeben. Bei Schädigungen der Leber soll diese ihre entgiftende Funktion versagen, so daß jetzt größere Mengen des gespeicherten Mittels eventuell in differenter Form den Körper überschwemmen und dann Spätfieber und Spätexanthem hervorrufen. Gegen diesen Erklärungsversuch spricht aber die Beobachtung, daß bei den meisten Dermatitiden wenigstens im Beginn der Erkrankung klinisch keine Leberschädigungen nachzuweisen sind, und bei fünf zur Obduktion gelangten Dermatitiden, über die *Klaar* berichtet, waren auch pathologisch-anatomisch keine Anhaltspunkte dafür zu finden, „daß präexistente Leberschädigungen die Ursache für das Entstehen der Exantheme abgeben". Auch die weitaus meisten Ikterusfälle nach Salvarsankuren, die in den letzten Jahren so zahlreich beobachtet worden sind, verlaufen ohne Schädigungen der Haut. Bei der Annahme der primären Schädigung der Leber bleibt es auch völlig ungeklärt, weshalb dann die Wirkung der hypothetischen toxischen Stoffe sich nur in der Haut äußern soll; ein Einwand, der auch gegen die Magen-Darmtheorie *Sterns* erhoben werden muß.

Es bleibt schließlich noch die direkte Einwirkung des Salvarsans auf das Hautorgan zu betrachten, nachdem die anderen Erklärungen, die die Schädigung primär in anderen Organen suchen, zwar in manchen Fällen wohl zutreffen könnten, aber doch nicht restlos befriedigen. Wie können wir uns denn eine solche direkte schädigende Einwirkung vorstellen? Von *Ullmann* wird betont, daß nur syphilitische Haut Salvarsan binden könne und von anderer Seite wird auf die Summierung

der gefäßschädigenden Wirkung, die sowohl der Syphilis als auch dem Salvarsan eigentümlich ist, hingewiesen. Gegen eine allgemeine Gültigkeit dieser Vorstellungen spricht aber, daß Salvarsandermatitiden bei sicher nicht luetischen Patienten aufgetreten sind. So berichtet *Arndt* über zwei Salvarsandermatitiden bei einem schweren, chronischen Ekzem und einer tuberkulösen Drüsen- und Hautaffektion, und wir werden nachher die Krankengeschichte eines Falles von Lungengangrän bringen, der an einer Salvarsandermatitis erkrankte. Die Kombination der beiden Gefäßschädigungen kann also vernachlässigt werden. Andererseits besteht aber die Schädigung der Capillaren durch Salvarsan zweifellos. Wir können sie uns entweder als direkte Schädigung der Capillarendothelien vorstellen oder als eine Einwirkung auf die in der Gefäßwand verlaufenden verengernden oder erweiternden Nerven. Schließlich ist auch eine direkte Schädigung der Retezellen durch Arsen möglich. Das Zustandekommen einer unmittelbaren Schädigung der Haut ist ungezwungen mit dem natürlichen Ausscheidungsmechanismus des Salvarsans zu erklären. Es ist bekannt, daß ein Teil des injizierten Arsens in der Haut und ihren Anhangsgebilden abgelagert wird und auf diesem Wege dann den Körper verläßt. Diese Ablagerung kann nicht unerhebliche Werte erreichen und sich über lange Zeit erstrecken. So berichtet *Heffter* über einen Patienten, in dessen Haaren er noch drei Jahre nach Abschluß einer Arsenkur Arsen nachweisen konnte. Wir haben systematisch eine große Reihe unserer Salvarsanpatienten auf das Vorkommen von Arsen in Haaren und Haut untersucht und fanden bei den Dermatitispatienten besonders viel Arsen in der Haut abgelagert. Diese vermehrte Ablagerung läßt sich wohl im Sinne unserer Annahme der direkten Hautschädigung durch Salvarsan deuten. Es ist ferner möglich, daß die durch die Salvarsanablagerung geschädigte Haut nun gegen irgendwelche andere Schädigungen besonders anfällig geworden ist.

Bei der noch bestehenden Unklarheit über die Entstehungsursache der Salvarsandermatitis muß jeder Beitrag willkommen sein, der etwas Licht in die Pathogenese dieser Affektion zu bringen vermag. Die nachfolgenden Krankengeschichten und die von uns daran geknüpften experimentellen Untersuchungen dürften in dieser Hinsicht nicht ohne Wert sein.

Ich will zunächst die Krankengeschichte unserer Patienten bringen.

1. Erich F., junger, kräftiger Pat. Diagnose: frische Lues II und Psoriasis. Die Lues wird mit Einzelinjektionen von Silbersalvarsan behandelt. Da die Wassermannreaktion hartnäckig positiv blieb, wurden bis zu 13 Injektionen von insgesamt 5,1 g Silbersalvarsan verabfolgt. Die klinischen luetischen Erscheinungen waren unter der Kur gut abgeheilt. Die Psoriasis war unbehandelt und durch Salvarsan auch unbeeinflußt geblieben. Nach Schluß der antiluetischen Behandlung verordneten wir dem Pat. als Antipsoriaticum Cignolin. Wenige Tage nach

Beginn der ambulanten Cignolinbehandlung stellte der Pat. sich wieder bei uns ein. Zunächst war auf den Armen, wo er mit der Cignolinbehandlung begonnen hatte, dann schnell auf den ganzen Körper übergehend eine sehr schwere Dermatitis entstanden. Der Pat. lag wochenlang hochfiebernd zu Bett. Schließlich ging die Dermatitis in Heilung über; übrigens ohne daß die Psoriasis dabei ausgeheilt wäre.

Zusammenfassend sehen wir bei einem an Psoriasis leidenden, sekundär luetischen Patienten nach einer reinen Silbersalvarsankur, die bis zu 5,1 g Silbersalvarsan ausgedehnt wurde, nach kurzer Anwendung eines stark reizenden Hautmittels, in diesem Falle Cignolin, eine schwere Salvarsandermatitis auftreten.

Die folgenden Patienten sind uns alle von außerhalb mit bereits in Entwickelung begriffener oder auch schon voll entwickelter Dermatitis überwiesen worden. Die Angaben über die Patienten Nr. 6, 7 und 8 verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. *Riebes*-Königsberg.

2. Ida P., 17 Jahre alt, Pat. der Universitätsaugenklinik. Ophthalmoskopische Diagnose: Iritis, deren Ätiologie zwischen Tuberkulose und Lues schwankt. Pat. erhielt zunächst in der Augenklinik zwei subcutane Alttuberkulininjektionen. Als dann die WaR. stark positiv ausfiel, erhielt sie in der Zeit vom 8. V. bis zum 1. VI. 8 Neosalvarsan- und 7 Bacillenemulsioninjektionen und zwar am 27. IV. 0,1 Alttuberkulin 1 : 1000,0, (Temperatur 39,5) am 29. IV. 0,2 Alttuberkulin 1 : 1000,0. am 3. V. 0,4 Bacillenemulsion einer Verdünnung 1 : 10 000,0, am 6. V. 1,0 Bacillenemulsion 1 : 10 000, am 8. V. 0,3 Neosalvarsan (Temperatur 39,2), am 11. V. 0,3 Neosalvarsan, am 12. V. 0,2 Bacillenemulsion 1 : 1000,0, am 14. V. 0,3 Neosalvarsan, am 16. V. 0,5 Bacillenemulsion 1 : 1000,0, am 18. V. 0,3 Neosalvarsan, am 20. V. 1,0 Bacillenemulsion 1 : 1000,0, am 22. V. 0,45 Neosalvarsan, am 29. V. 0,4 Bacillenemulsion und 0,45 Neosalvarsan, am 1. VI. 0,45 Neosalvarsan.

Am 2. VI., also 2 und 7 Tage nach den letzten Tuberkulin- und 1 Tag nach der letzten Salvarsaninjektion bildeten sich um die beiden letzten Tuberkulininjektionsstellen herum rötlich-livide Flecke, weshalb die Pat. uns zugeschickt wurde. Der dermatologische Befund war sehr eigenartig und zunächst nicht eindeutig zu erklären. Auf beiden Oberarmen fand sich je ein rötlicher Herd von fast Handtellergröße. Die beiden Herde hatten durchaus nicht das Aussehen gewöhnlicher Tuberkulinstichreaktionen, sondern es waren auffallend blaurote, scharf umschriebene, leicht plateauartig erhabene Herde, die an große Lichen ruber-Plaques erinnerten. Gleichzeitig fand sich auf den Hand- und Fußrücken eine Anzahl typischer Warzen, die gleichfalls gerötet waren und alle einen roten Hof hatten. Die Rötung an diesen Warzen war nach Angabe der Pat. etwa gleichzeitig mit den beiden Reaktionsherden um die Tuberkulininjektionsstellen aufgetreten. 5 Tage später breitete sich nun, von diesen ersten Reaktionsstellen ausgehend, sehr schnell eine intensive Röte über den ganzen Körper aus, es trat bald lamellöse Schuppung auf, und die Affektion nahm nun das typische Aussehen einer skarlatinösen Salvarsandermatitis an. Fast 2 Monate hielt unter zum Teil sehr hohem Fieber die Schuppung an, in derem Verlauf sich noch ein Ikterus eingestellt hatte. Am 21. V. bestand folgender Blutbefund: 36% polynucleäre Leukocyten, 30,5% Lymphocyten, 31,5% Eosinophile, 0,5% Übergangszellen und 1,5% Mastzellen. Die Stichreaktionsstellen behielten ihre charakteristische Farbe fast bis zum Ende der Erkrankung. Nach völliger Abschuppung blieb noch eine diffuse Schuppung des Kopfes vom Aussehen einer Seborrhöe zurück. Da die Pat. nach ihren Angaben schon früher eine Seborrhöe des Kopfes gehabt hatte, war diese

nachbleibende Schuppung wohl ebenfalls als eine Seborrhoea sicca capitis aufzufassen. Die Warzen waren nach Abheilung der Dermatitis völlig geschwunden. Im Verlauf der Dermatitis war es uns mehrfach gelungen, in den Schuppen und im Urin Arsen nachzuweisen, worauf ich später noch zurückkommen werde.

Zusammenfassung. Bei einer seborrhoischen Patientin, die an einer Iritis erkrankt war, entstand unter einer Neosalvarsankur eine Salvarsandermatitis, die in deutlichster Weise von zwei lokalen Tuberkulinreaktionsherden ihren Ausgang nahm.

3. Pauline B., 25 Jahre, litt seit mehreren Jahren an einer leichten Psoriasis (zur Zeit ganz vereinzelte Herde) des Körpers und einer starken Seborrhoe des Kopfes. Von Ende Februar bis Mitte April wurde sie wegen einer frischen, sekundären Lues kombiniert behandelt. Gegen Ende der Kur, nach der 5. Salvarsan-, bzw. kurz nach der 7. Hg-Injektion traten „rote Pickel" auf dem linken Arm und im Gesicht auf. Sie erhielt aber noch 2 Hg- und eine Salvarsaninjektion. Jetzt entstand unter Bevorzugung des Kopfes und des Gesichtes eine sich über den ganzen Körper ausbreitende mittelschwere Dermatitis, die sich wesentlich in lebhafter Rötung und teils kleienförmiger, teils lamellöser Schuppung äußerte. In diesem Zustande wurde sie bei uns eingeliefert. Nicht nur wegen der raschen Entstehung und Ausbreitung der Dermatitis, sondern auch wegen der diffusen, intensiven Rötung der Haut und Schuppung ohne Jucken mußte die Diagnose Salvarsandermatitis gestellt werden, besonders aber auch nach dem Verlauf der Erkrankung, der allerdings stets fieberfrei war. Ein einfaches seborrhoisches Ekzem konnte nicht in Frage kommen. Auch bei dieser Pat. haben wir in den Hautschuppen Arsen festgestellt.

Zusammenfassend handelt es sich hier um eine Patientin mit einer Seborrhöe, bei der ohne nachträglich nachweisbare äußere Ursache, aber unter starker Bevorzugung der seborrhoisch erkrankten Körperpartien eine mittelschwere Salvarsandermatitis auftrat.

4. Emma M., 38 Jahre, früher nie krank, nur viel Kopfschuppen. Ende April erkrankte sie an einer frischen sekundären Lues. Vom 9. V. bis 4. VI. wurde sie mit einer kombinierten Quecksilberschmier- und Neosalvarsankur behandelt. In 6 Injektionen erhielt sie 3,3 g Neosalvarsan. Am 19. VI. wurde sie wegen schon lange bestehender Unterleibsschmerzen in die medizinische Universitätsklinik verlegt und dort wegen Nephritis bis zum 12. VII. behandelt. Am 1. VII. erhielt sie dort nochmals 0,45 Neosalvarsan. Am 5. VII. trat am linken Bein ein kleinfleckiger Ausschlag auf, der nach wenigen Tagen sich über den ganzen Körper erstreckte. Das Krankheitsbild bestand in lebhafter Rötung, die bald in lamellöse Schuppung überging. Es traten nur geringe Temperatursteigerungen auf. Blutbild am 26. VII.: 69% Polynucleäre, 20% Lymphocyten, 11% Eosinophile; am 8. VIII.: 57,5% Polynucleäre, 25% Lymphocyten, 15% Eosinophile, 2,5% Mastzellen. In den Hautschuppen konnte Arsen nachgewiesen werden.

Zusammenfassung. Bei einer nierengeschädigten, sekundär luetischen Frau trat nach einer kombinierten Hg.-Neosalvarsankur von insgesamt 3,75 Neosalvarsan eine Dermatitis auf. Außer einer leichten Seborrhöe des Kopfes ließ sich nachträglich keine äußere Schädigung feststellen, die als auslösendes Moment für die Dermatitis hätte in Frage kommen können.

5. Gertrud P., 20 Jahre, wegen Lues I von Anfang Juli bis 26. VII. mit 10 Injektionen Neosalvarsan (je 0,45) und Cyarsal behandelt. Etwa 8 Tage nach der letzten Salvarsanspritze trat ein Exanthem auf, das nach Angabe der Pat. zuerst auf dem Kopf und im Gesicht aufgetreten war, an welchen Körperstellen sie schon immer an Schuppen gelitten hatte. Bei der Aufnahme in die Klinik am 21. VIII. bot sich folgendes Bild: Kopf und Gesicht mit dicken, gelben Borken bedeckt. Oberkörper und Extremitäten hochrot, schuppend und mit vielen kleinen Pusteln bedeckt. Blutbild am 23. VIII.: Hämoglobin 77%, Erythrocyten 4 870 000; Leukocyten 5200, Polynucleäre 49%, Lymphocyten 35%, Eosinophile 14%, Mononucleäre 1%, Mastzellen 1%. Am 28. VIII. war die Zahl der eosinophilen Leukocyten auf 20% gestiegen. Am 6. IX. 54% Polynucleäre, 22% Lymphocyten, 22% Eosinophile, 1% Mononucleäre, 1% Mastzellen. Am 24. X. waren die Eosinophilen stark abgefallen, nämlich auf 7% der gesamten weißen Blutkörperchen. Mehrfach mußten bei dieser Pat. Abscesse gespalten werden, und bis zur völligen Abheilung vergingen über $2^1/_2$ Monate. Auch hier konnten wir in den Hautschuppen Arsen nachweisen.

Zusammenfassung. Nach einer Linserkur von 4,5 g Neosalvarsan + Cyarsal trat eine schwere Dermatitis auf, die neben erheblicher Schuppung den Charakter einer Pyodermie bot. Eine äußere Ursache war hier nachträglich nicht mehr festzustellen.

6. Grete H., 26 Jahre, Primäraffekt. Vom 14. IX. bis 9. X. erhielt die Pat. 3 Injektionen von je 0,3 Neosalvarsan und 5 Injektionen von je 0,45 Neosalvarsan. Sie blieb dann aus der Behandlung fort. Am 18. X. wurde der behandelnde Arzt zu ihr gerufen und fand sie hochfiebernd mit einer stark schuppenden und nässenden Dermatitis, die fast über den ganzen Körper ging. Die Dermatitis heilte dann ziemlich rasch ab. Auch diese Pat. hatte eine Seborrhoea sicca capitis. In den Schuppen der Dermatitis ließ sich ebenfalls reichlich Arsen nachweisen.

Es handelt sich hier um eine seborrhoische Patientin mit einer primären Lues, bei der nach 3,15 Neosalvarsan eine sehr schwere Dermatitis mit sehr starker Schuppung und Haarausfall eintrat.

7. Fritz T., 22 Jahre alt, großer, kräftiger Mann; frische Lues II. Er wird kombiniert behandelt und erhält am 21. XI. 1922 0,45 Neosalvarsan, am 24. XI. 0,45 Neosalvarsan, am 28. XI. 0,45 Neosalvarsan, am 1. XII. 0,6 Neosalvarsan, am 5. XII. 0,6 Neosalvarsan, am 8. XII. 0,6 Neosalvarsan, am 12. XII. 0,6 Neosalvarsan, am 15. XII. 0,6 Neosalvarsan, am 19. XII. 0,6 Neosalvarsan und am 26. XII. 0,6 Neosalvarsan. Am 27. XII. trat eine leichte Gelbfärbung der Haut auf. (Auf derselben Station trat zur gleichen Zeit bei 3 andern Pat. ein Ikterus auf.) Am 5. I. 1923 ist die Gelbsucht abgeklungen, dagegen ist nun seit 24 Stunden eine Entzündung der Gesichtshaut aufgetreten. Die Haut ist gerötet, heiß und gespannt. Therapie: Afenil- und Adrenalininjektionen, Packungen in feuchte Tücher. Am 6. I. ist die ganze Körperhaut stark gerötet. Am 10. I. fängt die Dermatitis zu nässen an. Ende Januar beginnt die Schuppung deutlich zu werden. Fiebersteigerungen waren nur ganz gering vorhanden. Zur Zeit (10. II.) ist der Pat. bei gutem Allgemeinbefinden; es besteht noch eine großlamellöse Schuppung des ganzen Körpers und ein leichter Haarausfall. In den Schuppen und Haaren ist der Arsennachweis positiv.

Zusammenfassung. Bei einem sekundär luetischen Patienten entsteht nach 5,7 g Neosalvarsan ein leichter, wahrscheinlich katarrhalischer Ikterus, dem sich eine allgemeine Salvarsandermatitis anschließt.

8. Herr E., 28 Jahre alt, erhält wegen *Lungengangrän* in Warschau in Abständen von 8 Tagen zweimal 0,3 und einmal 0,45 Neosalvarsan. Nach jeder Injektion trat Fieber auf. Kurz vor der 3. Injektion entstand ein Exanthem auf den Unterarmen, über dessen Aussehen nachträglich nichts Genaues mehr zu erfahren ist, das aber jedenfalls von dem Warschauer Kollegen nicht beachtet wurde. Nach der 3. Injektion verbreitete sich das Exanthem schnell über den ganzen Körper, und in diesem Zustand kam der Pat. in die Behandlung von Dr. *Riebes*-Königsberg. Es bestand ein schuppendes Exanthem des ganzen Körpers, das dann unter der Behandlung mit heißen Bädern, Injektionen von Afenil und Adrenalin in Heilung überging. Es blieb eine Seborrhöe des Kopfes zurück, von der sich nachträglich nicht feststellen ließ, wieweit sie schon vorher bestanden hatte. Die Lungengangrän hatte sich wesentlich gebessert.

Zusammenfassung. Bei einem Patienten, der nicht an einer Lues, sondern an einer *Lungengangrän* litt, trat nach zwei Injektionen von je 0,3 Neosalvarsan ein Exanthem auf, das nach einer weiteren Injektion von 0,45 Neosalvarsan sich schnell über den ganzen Körper ausbreitete und unter starker Schuppung ausheilte. Auch hier handelte es sich um einen Patienten mit einer Seborrhoe. Der Arsennachweis in den Schuppen, der nur einmal und ziemlich spät versucht werden konnte, mißlang in diesem Falle.

In den ersten drei Krankengeschichten fällt auf, daß die Dermatitis durch einen äußeren Reiz ausgelöst wurde (Fall 1 und 2) beziehungsweise von gereizten Hautpartien ihren Ausgang nahm (Fall 3). In den anderen Krankengeschichten läßt sich ein derartiger Reiz als auslösendes Moment nicht mit Sicherheit feststellen, da die Patienten schon mit ausgebildeter Dermatitis in unsere Beobachtung kamen. Immerhin ist bei allen eine gereizte, seborrhoische Haut vorhanden gewesen. Eins haben aber die Patienten gemeinsam, mit Ausnahme des ersten, bei dem nicht nach Arsen gesucht wurde, und des letzten, bei dem die Untersuchung vielleicht an einem zu späten Zeitpunkt vorgenommen wurde: bei allen konnten wir in den abgestoßenen Hautschuppen reichlich Arsen, zum Teil mehrfach, nachweisen. Wir kommen auf diesen Nachweis gleich zurück.

Daß sich Dermatitiden an äußere Reize anschließen, ist in der Literatur nur selten berichtet worden. Wohl findet sich mitunter ein Hinweis darauf, daß die Dermatitis eine durch die Schmierkur gereizte Haut befiel. Aber eine präzise Angabe über die Entwicklung einer Salvarsandermatitis im Anschluß an eine umschriebene äußere Reizung der Haut findet sich nur bei *Galewsky*. Dieser Autor sah einmal eine Salvarsandermatitis von Hautstellen ausgehen, die einige Zeit vorher zu diagnostischen Zwecken (Lungenuntersuchung) kurzdauernden Röntgenbelichtungen ausgesetzt gewesen waren. An diesen Stellen waren im Verlauf einer Kur scharf umschriebene Erytheme aufgetreten, von denen sich dann eine Salvarsandermatitis über den ganzen Körper ausbreitete. Vielleicht gehört zu den hier gemeinten Schädigungen

auch die Beobachtung *Broers* an einer Dermatitis, die sich an ein „Salvarsom“ anschloß.

So eklatant wie bei unserem ersten und ganz besonders dem zweiten Fall ist aber der Ausgang einer Salvarsandermatitis von Reizstellen der Haut sonst noch nicht beobachtet worden. Die weitere, auch sonst schon wiederholt gemachte Beobachtung, daß Salvarsandermatitiden mit Vorliebe bei Kranken mit seborrhoischer Haut auftreten und dann auch von den seborrhoischen Hautpartien ihren Ausgang nehmen (Fall 3 und 5), möchten wir in gleicher Weise dahin deuten, daß durch den Reiz der seborrhoischen Haut der Ausbruch eines Salvarsanexanthems ausgelöst werden kann. Der Vergleich mit der Provokation eines Ekzems bei „Ekzematikern“ durch einen Reiz, wie z. B. durch ein Pflaster oder eine Pinselung mit Jodtinktur, liegt nahe. Auch hier beginnt das Ekzem an der gereizten Stelle und kann sich dann, selbständig fortschreitend, über große Körperpartien ausdehnen.

Wir haben wiederholt versucht, Aufschluß darüber zu gewinnen, ob denn im Verlauf einer Salvarsanbehandlung die Haut gegen äußere Reize empfindlicher wird. Ich habe bei zahlreichen Salvarsanpatienten an kleinen, umschriebenen Hautstellen einen gleichmäßigen Reiz vor Beginn der Salvarsanbehandlung und dann im weiteren Verlauf derselben gesetzt und beobachtet, ob sich der Reaktionsablauf unter der Salvarsanbehandlung änderte. Ich benutzte dazu leichte Reizungen der Haut durch Zinkkautschuckpflaster, Pinselungen mit $^1/_2$proz. Cignolin-Benzollösung, oder die Höhensonne zum Hervorrufen eines lokal begrenzten Erythems. Diese Versuche wurden aus begreiflichen Gründen sehr vorsichtig und zögernd unternommen. Sie haben bis jetzt zu einem greifbaren Resultat nicht geführt. Die Ergebnisse waren nicht immer gleichmäßig, eine sicher feststellbare Verstärkung der Hautempfindlichkeit gegen äußere Reize ließ sich bis jetzt nicht konstatieren.

Aus unseren Beobachtungen aus den oben ausführlich mitgeteilten Krankengeschichten können wir folgenden Schluß ziehen. Leicht entzündliche Reizzustände der Haut (Seborrhöe) und ebenso akute artefizielle Reizungen (Tuberkulinstichreaktionen, Cignolinerytheme) können die Entstehung einer Salvarsandermatitis begünstigen oder auslösen. Eine besondere, allgemeine Empfindlichkeit der Haut gegen äußere Reize scheint bei salvarsanbehandelten Patienten in der Regel jedoch nicht zu bestehen.

Die wichtige Frage, auf welchem Wege das Salvarsan seine schädigende Wirkung auf die Haut ausübt, suchten wir dadurch ihrer Klärung näher zu bringen, daß wir zunächst einmal feststellten, ob in Fällen von Salvarsandermatitis etwa besonders viel Arsen beziehungsweise Salvarsan in der Haut abgelagert würde. Träfe das zu, so würde dieser Befund wohl in dem Sinne sprechen, daß die Dermatitiden

wesentlich durch das in der Haut in übermäßiger Menge abgelagerte Salvarsan beziehungsweise Arsen verursacht würden.

Vom Arsen ist es ja bekannt, daß es neben der Leber, Milz und anderen inneren Organen besonders auch in der Haut, und zwar in den Horngebilden derselben, abgelagert wird. Die Ausscheidung und Speicherung des intravenös eingeführten Salvarsans scheint aber im wesentlichen nach denselben Gesetzen wie die des Arsens zu erfolgen. Bekannt ist zunächst, daß die Ausscheidung in den ersten Tagen nur zum Teil erfolgt. Nach *Weiss* und *Raiziss* soll die Menge des in den ersten 14 Tagen ausgeschiedenen Arsens nur 4,9—13,5% des gesamten injizierten Arsens betragen. Wenn auch sicher mehr Arsen als diese Autoren gefunden haben, ausgeschieden wird, wie z. B. die Untersuchungen von *Mathieu* ergeben haben, so steht doch fest, daß ein erheblicher Teil in den inneren Organen gespeichert wird, von denen nach *Ritter*, *Bornstein*, *Fränkel-Heiden* und *Navassart*, *Ullmann*, *Riebes*, *Stühmer* vor allem die Leber als Arsendepot in Frage kommt. Doch nicht nur die Leber bindet einverleibtes Arsen, auch Haut, Haare und Nägel sind Ablagerungsstätten dafür. *Schiff* und *Heffter* haben das mehrfach nachgewiesen. Und aus dem Grunde sind die Haut und ihre Anhangsgebilde besonders wichtige Arsenspeicher, weil durch sie ein nicht unerheblicher Teil des gespeicherten Arsens den Körper wieder verläßt.

Der Nachweis von Arsen in den Horngebilden der Haut, wie Schuppen und Haaren, läßt sich nun, wie *Scholtz* und *Abel* gezeigt haben, in sehr bequemer Weise mit Hilfe eines Schimmelpilzes, des Penicillium brevicaule, auf biologischem Wege führen. Wenn Penicillium brevicaule auf arsenhaltigem Nährboden wächst, entwickelt es, wie das zuerst von *Gosio* beobachtet wurde, einen je nach der Menge des vorhandenen Arsens verschieden starken Knoblauchgeruch. *Scholtz* konnte so in den Hautschuppen von Psoriatikern, die stomachal mit Arsen behandelt worden waren, Arsen nachweisen. Er versetzte zu diesem Zweck Nähragar mit einer kleinen Menge Schuppen dieser Patienten, beimpfte den Agar dann mit dem Pilz, worauf sich nach 48 Stunden der charakteristische Geruch entwickelte.

Man kann auf diesem Wege nach *Abel* und *Gosio* noch 0,001 mg Arsen nachweisen. Auch wir konnten noch 0,001 mg Arsen durch den Pilz nachweisen, sowohl wenn wir Arsen in Form von Solutio Fowleri als auch in Form von Neosalvarsan einem Röhrchen mit 3 ccm Agar zusetzten und den Nährboden dann in üblicher Weise schräg erstarren ließen.

Wir prüften nun den Übergang von Arsen nach Salvarsanbehandlung in die Haare und in die Schuppen bei normalen Salvarsanpatienten und bei Dermatitisfällen und fanden unter 7 Dermatitisfällen 6 mal einen vermehrten Übergang von Arsen in die Haut. (Bei dem Patienten

Nr. 8 konnte die Untersuchung nur 1 mal angestellt werden, worauf ich bei der Wiedergabe der Krankengeschichte schon hingewiesen habe.) Dagegen war bei 34 Salvarsanpatienten ohne Dermatitis nur etwa in reichlich der Hälfte der Fälle Arsen in der Haut nachzuweisen und auch nur in geringeren Mengen. Wenigstens war die Intensität des Serums bei Verarbeitung von Dermatitisschuppen erheblich intensiver als von Schuppen hautgesunder Salvarsanpatienten.

Das Material für unsere Untersuchungen, die ich teilweise gemeinsam mit Herrn cand. med. *James Wiedner* ausführte, gewannen wir so, daß wir erstens die abgestoßenen Hautschuppen der oben erwähnten Dermatitispatienten hierzu sammelten. Zweitens versuchten wir systematisch von unsern poliklinischen Pat., die sich einer Salvarsankur unterzogen, Hautschuppen und Haare zu gewinnen. Haare aus begreiflichen Gründen nur bei Männern, indem wir vor der ersten Salvarsaninjektion an einer bestimmten Kopfstelle die Haare ganz kurz schnitten und dann nach einer gewissen Zeit die frisch gewachsenen Haare wieder abschnitten. Schuppen gewannen wir so, daß wir anfangs nach 8—10 Tagen nach Salvarsaninjektionen eine Körperpartie mit Höhensonne bestrahlten und dann die sich hier bildenden Schuppen sammelten. Später schabten wir, um nicht durch Serumbeimengungen, wie sie bei der Höhensonnendermatitis unvermeidlich waren, gestört zu werden, mit einem Rasiermesser Hautschuppen ab und verarbeiteten diese. Das so gewonnene Material wurde möglichst zerkleinert, im Reagensglas mit etwa 2 ccm Glycerinagar vermischt, etwa 3/4 Stunde noch durchgekocht, dann wieder gründlich aufgeschüttelt, um das Versuchsmaterial möglichst auch an die Oberfläche zu bringen und dann das Schuppen-Agargemisch in möglichst dünner Schicht zum Erstarren gebracht. Auf die dünne Schicht wurde geachtet, um eine große Oberfläche zu gewinnen, auf welcher der Pilz, den wir nach Erstarren des Agars überimpften, mit möglichst viel Material in Berührung kommen sollte.

Zunächst will ich über die Ergebnisse berichten, die wir bei den Patienten ohne Dermatitis im Verlauf ihrer Salvarsankur erheben konnten. Es handelt sich ausnahmslos um Patienten, die mit Serienkuren nach *Scholtz* (drei Spritzen an 3 aufeinander folgenden Tagen) behandelt wurden. Haare und Schuppen gewannen wir bei denselben Patienten zu wiederholten Malen. Zuerst 8—10 Tage nach der 1. Serie, dann möglichst wieder nach weiteren 10 Tagen, darauf noch 1 oder 2 mal etwa 8 Tage nach der 2. oder 3. Serie. Zur Untersuchung nahmen wir stets 0,1 g Schuppen oder Haare.

Nach einer Salvarsanserie von 0,6—0,9 Altsalvarsan war bei 9 Patienten der Arsennachweis in der Haut 6 mal negativ und 3 mal positiv. Die 3 positiv reagierenden Patienten hatten 0,6—0,85 Altsalvarsan erhalten, die 6 negativ reagierenden 0,6—0,9 Altsalvarsan. Der Übergang von Arsen oder Salvarsan in die Haut geht also anscheinend nicht parallel mit der Menge des einverleibten Salvarsans. Der Arsennachweis in den Haaren nach einer Serie war bei 5 Patienten negativ.

Nach 2 oder 3 Serien war unter 25 Patienten bei 15 Arsen in der Haut nachzuweisen, während nur 10 mal der Nachweis nicht gelang. Die Gesamtmengen Salvarsan, die hier verabfolgt waren, sind bei den

15 positiv reagierenden Patienten 1,2—2,45 Altsalvarsan, resp. in einem Falle 1,8 Neosilbersalvarsan; bei den 10 negativ reagierenden Patienten 1,5—1,65 Altsalvarsan und in einem Fall 1,9 Neosilbersalvarsan. In den Haaren war nach 2 oder 3 Serien unter 10 Fällen 5 mal Arsen nachzuweisen bei insgesamt 0,6—2,2 Altsalvarsan und 5 mal war das Ergebnis negativ bei insgesamt 0,9—2,15 Altsalvarsan. Auch hier ist also keine gesetzmäßige Abhängigkeit der Arsenablagerung in Haaren und Haut von der Menge des injizierten Salvarsans festzustellen gewesen.

Der früheste Nachweis nach einer Serie von 0,65 Altsalvarsan gelang schon 10 Tage nach der Injektion der zur Serie gehörigen 3. Spritze. Wir waren, soweit es die Verhältnisse der Poliklinik zuließen, bestrebt, die Materialabnahme möglichst in gleichen Abständen vorzunehmen. Es ist immerhin möglich, daß die Arsenabscheidung durch die Haut zeitlichen Schwankungen unterworfen ist, wie das von der Ausscheidung durch die Nieren bekannt ist. Vielleicht wären bei zeitlich engeren Materialabnahmen regelmäßigere Resultate zu erzielen gewesen. Es waren auch mitunter wechselnde Resultate vorhanden, indem Patienten bei der ersten Untersuchung positiv reagierten und später negativ.

Es gelang uns also, mit der biologischen Methode, die leicht zu handhaben ist, zwar nicht in allen, aber nach zwei Salvarsanserien in etwa $^2/_3$ der Fälle im Verlauf normaler Salvarsanserienkuren in den Hautschuppen und Haaren Arsen nachzuweisen.

Regelmäßiger sind die Untersuchungsergebnisse auf Arsenablagerungen in der Haut bei den Dermatitispatienten, wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht. Ich habe sie schon kurz in den einzelnen Krankengeschichten mitgeteilt. Zusammengefaßt sind es folgende Ergebnisse:

Pat. Nr. 2. 3,0 Neosalvarsan.	Arsennachweis	13. VI.	positiv
8. V. bis 1. VI.	„	20. VI.	positiv
	„	2. VIII.	positiv
Pat. Nr. 3. Unbekannte Neosalvarsanmenge. 23. II. bis 10. IV.	„	12. VII.	negativ
	„	29. VII.	positiv
Pat. Nr. 4. 3,3 Neosalvarsan.	„	18. VII.	positiv
9. V. bis 4. VI.	„	26. VII.	positiv
Pat. Nr. 5. 4,5 Neosalvarsan.	„	26. VIII.	negativ
? bis 26. VII.	„	29. VIII.	positiv
	„	19. XI.	negativ
Pat. Nr. 6. 3,15 Neosalvarsan. 14. IX. bis 9. X.	„	7. XI.	positiv
Pat. Nr. 7. 5,7 Neosalvarsan.	„	6. II.	positiv
21. XI. bis 26. XII.	„	31. II.	positiv
Pat. Nr. 8. 1,05 Neosalvarsan. Zeitpunkt unbekannt	„	31. I.	negativ

Bei allen diesen Patienten wurden abgestoßene Hautschuppen auf ihren Arsengehalt untersucht. Von dem Patienten Nr. 7 kamen auch

noch Haare zur Untersuchung. Die Reaktion fiel gleichfalls positiv aus. Der Arsennachweis konnte nicht nur so gut wie regelmäßig geführt werden, sondern die Reaktion auf das Pencillium brevicaule war auch viel ausgesprochener als bei den Salvarsanpatienten ohne Dermatitis. Zum Vergleich lasse ich noch die Protokolle von 7 Kranken ohne Dermatitis folgen.

Pat. Nr. 1.	18.—20. XII.	0,6	Altsalvarsan.	Arsennachweis	3. I.	negativ
					10. I.	negativ
					17. I.	negativ
	17.—20. I.	0,4	,,	,,	8. II.	unsicher
	5.— 8. II.	0,45	,,	,,	16. II.	positiv
Pat. Nr. 2.	28.—29. XII.	0,7	,,	,,	16. I.	negativ
					25. I.	negativ
	25.—26. I.	0,65	,,	,,	12. II.	positiv
Pat. Nr. 3.	8.—10. I.	0,7	,,	,,	27. I.	negativ
	1.— 3. II.	0,7	,,	,,	12. II.	negativ
	20.—22. II.	0,7	,,	,,	27. II.	positiv
					9. III.	positiv
Pat. Nr. 4.	11.—13. IX.	0,9	,,	,,	11. X.	negativ
	11.—13. X.	0,8	,,	,,	18. XII.	negativ
Pat. Nr. 5.	5.— 7. II.	0,9	,,	,,	19. II.	negativ
				,,	6. III.	negativ
	12.—14. III.	0,7	,,	,,	14. IV.	negativ
Pat. Nr. 6.	16.—20. XII.	0,9	,,	,,	9. I.	positiv
	15.—17. I.	0,7	,,	,,	19. I.	positiv
				,,	26. I.	negativ
Pat. Nr. 7.	28.—31. I.	0,9	,,	,,	8. II.	unsicher
				,,	6. III.	negativ
				,,	7. III.	negativ
	5.— 7. III.	0,7	,,	,,	24. III.	positiv

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß Arsen bei Salvarsankuren sehr häufig in der Haut in nicht unerheblicher Menge abgelagert wird, und es ist damit die Möglichkeit gegeben, daß das in der Haut abgelagerte Salvarsan bzw. die Arsenverbindungen für die Entstehung der Salvarsandermatosen verantwortlich gemacht werden müssen. Diese Annahme wird noch wahrscheinlicher, wenn wir berücksichtigen, daß, nach der Stärke des entstehenden Geruchs zu urteilen, in der Haut von Dermatitispatienten mehr Arsen gespeichert zu werden scheint, als in der Haut von salvarsanbehandelten Luetikern mit normaler Haut und daß ferner der Nachweis bei den Kranken mit Dermatitis auch regelmäßiger als bei Kranken mit normaler Haut gelang, obwohl erstere zum Teil nicht viel mehr Arsen als letztere erhalten hatten. Unsere Annahme, daß bei den Dermatitispatienten ein stärkerer Übergang von Arsen in die Haut stattfindet und die Dermatose möglicherweise dadurch veranlaßt wird, gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit, wenn man berücksichtigt, daß der Arsennachweis

bei diesen Kranken Wochen hindurch gelang, obwohl bei ihnen fortwährend arsenhaltige Schuppen in größerer Menge abgestoßen wurden.

Bei der 2. und 6. Dermatitispatientin hatten wir ferner noch die Möglichkeit, größere Mengen Haut, die durch die Abstoßung der Fußsohlenhaut zur Verfügung stand, quantitativ auf Arsen untersuchen zu lassen. Herr Professor *Matthes* war so liebenswürdig, diese Untersuchungen im Pharmazeutischen Institut vorzunehmen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen möchte. Bei der Patientin Nr. 2 wurden in 5 g Haut 0,005 mg Arsen nach Schätzung im *Marsh*schen Apparat festgestellt. Bei der Patientin Nr. 6 wurden in 10 g Haut im *Marsh*schen Apparat 0,01 mg Arsen geschätzt. Nach unseren Ergebnissen mi tdem biologischen Arsennachweis wäre in den untersuchten Hautmengen eigentlich erheblich mehr Arsen zu erwarten gewesen. Worauf die Differenz zurückzuführen ist, vermögen wir nicht völlig zu erklären und beschränken uns darauf, das Untersuchungsresultat einfach zu registrieren und nur auf folgendes kurz hinzuweisen. Ganz abgesehen davon, daß in dem pharmazeutischen Institut die Größe des Arsengehaltes nur nach reproduzierten Vergleichsstreifen geschätzt wurde und daß das Institut die Schuppen frisch und noch feucht erhielt und wohl so verarbeitete, wir dagegen die Schuppen ausgetrocknet untersuchten, erlaubt der Arsennachweis mittels des Pilzes überhaupt keine präzisen quantitativen Angaben. Zunächst wird das Arsen von dem Pilz offenbar nur sehr langsam verarbeitet; denn der Geruch stellt sich bei Proben mit ausgesprochener Reaktion immer wieder von neuem ein; ferner wird in dem schräg erstarrten Agarröhrchen mit zugesetzter Arsenlösung von dem Pilz auch nur die oberste Schicht des Nährbodens mit dem darin befindlichen Arsen verarbeitet und tatsächlich konnten wir in einigen Versuchen auch feststellen, daß bei Verwendung ganz dünner Nährbodenschichten noch $^1/_{2000}$ bis $^1/_{4000}$ mg Arsen durch den Pilz nachgewiesen wird. In den Röhrchen mit Hautschuppen waren wir aber stets bemüht, das ganze Untersuchungsmaterial dem Pilz möglichst zugänglich zu machen.

In der ausgedehnten Literatur über Salvarsandermatitis habe ich nur 1 mal eine Angabe darüber gefunden, daß in der Haut dieser Patienten Arsen gesucht und gefunden worden ist. *Oppenheim* berichtet über einen Fall von „Erythrodermia exfoliativa recidivans nach Neosalvarsan (Salvarsandermatose)“, bei dem nach einer kombinierten Kur mit 2,25 Neosalvarsan eine Dermatitis auftrat und in den Schuppen und im Urin 2 mal reichlichst Arsen nachgewiesen wurde.

Das nach der biologischen Methode nachgewiesene Arsen ist nun tatsächlich in den Rete- bzw. Hornzellen gebunden und stammt nicht etwa aus zufälligen Serumbeimengungen. Dafür sprach schon die Feststellung, daß in den aus eingetrocknetem Serum bestehenden Borken

der Patientin Nr. 5 selbst in größeren Mengen kein Arsen nachzuweisen war. Aber wir konnten diese Tatsache auch experimentell feststellen. Wir unterwarfen arsenhaltige Schuppen einer Dermatitispatientin, die wir stark zerkleinert hatten, einer mehrtägigen Maceration, teils in Wasser, teils in Äther. Es gelang aber nicht, das Arsen von den Zellen zu trennen. Weder in den Äther noch in das Wasser ging Arsen, das wir hätten biologisch nachweisen können, über. In den Hautschuppen blieb der Arsennachweis aber weiter positiv.

Wenn wir hiernach glauben, daß die vermehrte Arsen- bzw. Salvarsanablagerung bei der Entstehung der Salvarsandermatitis eine erhebliche Rolle spielt, wie sollen wir uns dann den plötzlichen Ausbruch derselben erklären? Dafür sehen wir zunächst zwei Möglichkeiten: 1. kann es sich um eine einfache Summation handeln, in deren Verlauf toxische Wirkungen sehr wohl plötzlich eintreten können. 2. kann aber auch eine plötzliche Umsetzung des deponierten Salvarsans respektive der deponierten Arsenverbindungen eintreten, und es können toxische Stoffe oder auch arsenige Säure entstehen, die dann die Dermatitis auslösen.

Zusammenfassung. 1. Salvarsandermatitiden können durch äußere Reizung der Haut oder bestehende Reizzustände provoziert werden.

2. Bei Behandlung mit Salvarsan wird in der Haut Arsen gespeichert, was mit Hilfe der biologischen Methode leicht nachgewiesen werden kann.

3. Bei Salvarsandermatitiden scheint die Ablagerung in der Haut besonders stark zu sein. Wenigstens war die biologische Reaktion bei allen derartigen Kranken, deren Schuppen wiederholt auf Arsen untersucht werden konnten, positiv und dabei fiel die Reaktion meist erheblich stärker aus als bei Salvarsanbehandelten ohne Dermatitis.

4. Wir sind daher geneigt, in der durch die Arsenspeicherung gesetzten Schädigung der Haut einen wesentlicheu Faktor für das Zustandekommen der Salvarsandermatitis zu sehen, zumal durch die andern Deutungsversuche, welche die Arsenschädigung in innere Organe verlegen, nicht erklärt wird, weshalb nur die Haut und weshalb gerade die Haut in dieser schweren Weise erkrankt.

Literatur.

Abel, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. II. **4**. — *Abel*, Berlin. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 20. — *Abel* und *Buttenberg*, Zeitschr. f. Hyg. **32**. 1899. — *Almquist*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**, Heft 3. — *Arndt*, Med. Klinik 1922, Nr. 8 und 9. — *Birnbaum*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 43. — *Bornstein*, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 3. — *Broers*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**, Heft 5. — *Fränkel*, *Heicke* und *Navassart*, Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 30. — *Galewsky*, Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 31. — *Gosio*, Hyg. Rundschau 1897, Nr. 24. — *Hauck*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **130**. —

Heffter, Arch. f. Kriminal. **70**, 163. — *Heffter*, Therap. Monatsschr. **13**. — *Hoffmann*, Tagung der Westfäl.-rhein. dermatol. Ges. 1912. — *Hofmann*, Dermatol. Zeitschr. 1920, Nr. 31. — *Jakobsohn-Sklarz*, Med. Klinik 1921, Nr. 44. — *Jakobsohn-Sklarz*, Med. Klinik 1922, Nr. 18. — *Jessner*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, Heft 5/6. — *Klaar*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 12 und 13. — *Krott*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**. — *Kutznitzky-Langner*, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 52. — *Kyrle*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, Heft 4, S. 211. — *Kyrle*, Med. Klinik 1914, Nr. 9. — *Mathieu*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, Heft 1. — *Mayr-Thieme*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **131**. — *Neisser*, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 4. — *Oppenheim*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, Heft 4, S. 211. — *Pinkus*, Med. Klinik 1920, Nr. 4. — *Riebes*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**, Heft 3. — *Ritter*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 4. — *Schiff*, Wien. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 22. — *Scholtz*, Berlin. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 42. — *Schuhmacher*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, Heft 10. — *Siemens*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**, Heft 1. — *Stern*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 41. — *Stühmer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**, Heft 2. — *Stühmer*, Dermatol. Zeitschr. **34**, Heft 5/6. 1921. — *Schrader*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **34**. 1921. — *Ullmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, Heft 2. — *Ullmann*, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 5, 6, 23, 24. — *Weiss-Raiziss*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, Heft 7/8. — *Zieler*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 8. — *Zieler*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 30. — *Zondek*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30.

(Aus der dermatologischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses [dirig. Arzt: Prof. *A. Buschke*].)

Zur Kenntnis der Recklinghausenschen Krankheit.
(Abortive Fälle und Schleimhautlokalisation.)

Von

Dr. Erich Langer und Dr. Martin Gumpert
Oberarzt der Abteilung, Volontärassistent.

(Eingegangen am 14. April 1923.)

Die ätiologischen Momente, die die Entwicklung der *Recklinghausen*-schen Krankheit begünstigen oder zur Folge haben, sind noch immer in Dunkel gehüllt. Ein Krankheitsbild, dessen klinischer Aspekt von außerordentlicher Geschlossenheit und Begrenztheit zu sein scheint, erweist sich bei näherem Zusehen, bei eingehenderem histologischem Studium und der Betrachtung des Krankheitsverlaufes als ein Komplex, dessen Einheit Zweifel erregen muß. Es erscheint jedoch nach dem Stand der Forschung als sicher, daß die massenhafte Neubildung von Fibromen — seien es Dermo- oder Neurofibrome — auf dem Boden einer konstitutionellen Veranlagung vor sich gehen muß. Bei Durchsicht der Literatur fällt die verwirrende Fülle und Verschiedenheit konstitutioneller und konditioneller, meist aber degenerativer Merkmale auf, die den Verfassern als begleitende Umstände ihrer Fälle bemerkenswert erscheinen. Erwähnt seien nur die psychischen Störungen und Intelligenzdefekte, die zuerst *Hebra* und nach ihm zahllose Autoren festgestellt haben, alle Formen des Dysgenitalismus, Anomalien des Knochensystems, Wachstumsstörungen, Cutis laxa, dysmenorrhöische Zustände, Stoffwechselstörungen, also wohl zumeist Erscheinungen innersekretorischer Insuffizienzen. Vielleicht wird es einmal gelingen, aus all diesen Angaben das charakteristische Bild eines für die *Recklinghausen*sche Krankheit spezifischen Konstitutionstypus zu gewinnen, dazu aber bedarf es des sorgfältigen Studiums auch der peripheren und weniger ausgeprägten Fälle, denn wie jede Konstitutionserkrankung läßt auch die *Recklinghausen*sche Krankheit zahllose Übergänge erkennen bis zu den bloßen Andeutungen der charakteristischen Erscheinungen. Vielleicht ist es auch praktisch nicht ganz wertlos, sich dieser abortiven Fälle anzunehmen, denn viele Autoren betonen die Bedeutung accidenteller Ur-

sachen für den Verlauf der Krankheit. Chronische Reizzustände, Traumen, Infektionskrankheiten, Intoxikationen, körperliche und geistige Anstrengungen, Pubertät, Klimakterium, Gravidität sind imstande, den Anstoß zur Krankheit zu geben, die sonst vielleicht als stationäre Anlage nie bemerkt worden wäre. Vielleicht kann in geeigneten Fällen eine vorsichtige Prophylaxe Gutes wirken. Ein anderer Gesichtspunkt ist der, daß hinter den kaum erkennbaren Gebilden der Haut sich eine zentrale Fibromatose von großer Ausdehnung verbergen kann.

Solche Fälle sind von *Astraud* beschrieben. *Adrian* teilt die Symptome der *Recklinghausen*schen Krankheit zweckmäßig in solche 1. und 2. Ordnung ein. Kardinalsymptome 1. Ordnung sind die multiplen Haut- und Nervenfibrome und die Pigmentierungen. Symptome 2. Ordnung sind Hämato-Lymphangiome, Lipome, Neurolipome, Auftreten von Haaren auf einzelnen Tumoren, Atrophien, Cutis laxa usw., besonders aber die sog. „blauen Flecke", wenig oder gar nicht erhabene, kaum linsengroße, cyanotische Hautverfärbungen, unter denen man oft, aber nicht immer, miliare Tumoren fühlen kann; charakteristisch ist für sie das Verschwinden der Farbe auf Druck. *Adrian* sieht in ihnen die Anfangsgebilde von Hautfibromen.

Wenn man die Anamnese ausgebildeter Fälle liest, wird man erkennen, wie oft jahrelang nur wenige oder gar nur eins dieser Symptome vorhanden waren bis zum Ausbruch der Krankheit.

Unter den Autoren, die derartige Anfangszustände beschrieben haben, sind zu nennen: *Krüger* beschreibt 2 Fälle mit sehr kleinen Tumoren, bläulichen Stellen, Pigmentmälern und Intelligenzdefekt. *Thibierges* Fall ist ein 22jähriges Mädchen, das nur Pigmentmäler und den typischen Habitus aufweist. *Vignolo-Lutati* Fall hat addisonähnliche Melanodermien an Gesicht und Hals, ein anderer Fall ist in der 3. Generation belastet und zeigt blaue Flecke. *Jadassohn* schildert einige abortive Fälle. *Hirsch* beschreibt einen Fall mit Pigment seit der Geburt, der mit 13 bis 14 Jahren Tumoren bekommt, 2 Kinder haben ausgeprägte *Recklinghausen*sche Krankheit. *Parkes-Webers* Fall bekommt mit dem 14. Jahr Pigmentmäler und nach 3 Jahren Tumoren. *Feindels* Fall hat Pigmentmäler und es bildet sich nach Partus das 1. Fibrom. *Schall* beschreibt ein 18jähriges Mädchen mit milchkaffeefarbigen Pigmentflecken und 13 erbsengroßen Tumoren und einen 6jährigen Knaben, psychisch defekt, der seit der Geburt ausgedehnte Pigmente ohne Tumoren hat.

Audry: Vater Recklinghausen, 15jährige Tochter Pigmente ohne Tumoren.

Salomon: Bruder Recklinghausen, 19jährige Schwester psychisch defekt „blaue Flecke", ohne Tumoren.

Rimann: 23jähriger Pat., Bronzehaut, „blaue Flecke", Knötchen.

Lange: nur Pigmentmäler.

Hoffmann, 11jähriger Knabe, Dystrophia adiposogenitalis, Pigmentmäler, Opticusatrophie (Fibrombildung?).

In diesem Zusammenhang sei uns nun die Beschreibung von 4 Fällen unserer Abteilung gestattet, von denen 3 abortive Fälle sind, einer durch die bisher wohl nicht beschriebene Lokalisation des Tumors und das eigenartige klinische Bild bemerkenswert erscheint.

Fall 1. E. L., 21 Jahre alt, Arbeiterin. Vor 2 Jahren Luesinfektion; eine kombinierte Kur. Menses immer regelmäßig, keine Partus, keine Aborte. Familienanamnese o. B. Seit der Kindheit braune Flecken im Rücken und Gesicht.

Pat. kräftig; mittelguter Ernährungszustand. Innere Organe und Nervensystem o. B. Luessymptome hier ohne Interesse. Von der Scapula bis zur Crista iliaca der linken Seite zahlreiche ephelidenähnliche Flecke von Stecknadelkopf- bis Linsengröße, die durch die Wirbelsäule scharf begrenzt sind; sie erstrecken sich in 2 Zügen über den seitlichen Thorax nach vorn, einer endet in der Achselhöhle, der andere handbreit unterhalb des Nabels. Auch auf der Vorderseite die gleiche scharfe Abgrenzung durch die Medianlinie. Aus den hunderten von kleinen Flecken hebt sich zwischen Wirbelsäule und Axillarfalte ein größerer, ovaler, 2 cm langer und 1 cm breiter Pigmentfleck mit zackigem Rand hervor. Ein pfenniggroßer Naevus in der Axillarlinie, 4 Finger breit unterhalb der Mamma. 3 Finger breit nach vorn von der Spina iliaca ant. ein hirsekorngroßer Pigmentfleck von milchkaffeebrauner Färbung. Auf dem linken Unterarm ein 10 pfenniggroßer Naevus. Auf der linken Clavicula ein pfenniggroßer, hellbrauner Pigmentfleck. Die Pigmentflecke auf Brust und Rücken lassen 3 Typen unterscheiden:

1. Kleine ephelidenähnliche, hellgelbliche bis honiggelbe Flecken,
2. etwas bräunliche, milchkaffeefarbene Flecken,
3. ein tiefschwarzbrauner, erbsengroßer Fleck.

Im Gesicht neben stecknadelkopf- bis erbsengroßen hellbraunen Flecken, dunklere milchkaffeefarbene und 4 braune, die das Niveau der Haut ein wenig überragen.

Die Anordnung der Flecken entspricht durchaus dem Bilde der *Recklinghausen*schen Neurofibromatose, aber nirgends Fibrome oder blaue Flecken.

Fall 2. A. R., 23 Jahre, Kutscher. Gonorrhöe, Epididymitis usw.

4 lebende Geschwister; 1 Schwester im Alter von 4 Monaten gestorben; er ist das 5. Kind. Eine Hautkrankheit ist ihm nie aufgefallen. Auch von dem Vorkommen einer solchen in seiner Familie ist ihm nichts bekannt. Der Pat. war angeblich, im Gegensatz zu seinen Eltern und Geschwistern, ein schlechter Schüler, der nur bis zur 4. Klasse gekommen ist. Er hat vom 15. bis 17. Lebensjahr viel Alkohol getrunken.

Kräftiger Mann im mittleren Ernährungszustand mit blassen Schleimhäuten und frischroter Gesichtsfarbe. Sieht älter aus als er ist. Auf Wangen, Ohren, Nase und Kinn feine Teleangiektasien. Pes planus duplex. Beginnender Haarausfall. Kräftiges, vollzähliges Gebiß, steile Gaumenwölbung. Inguinaldrüsen unwesentlich vergrößert; rechts fühlt man eine erbsengroße Cubitaldrüse. An der Haut der seitlichen Bauchgegend ganz feine Teleangiektasien. Die inneren Organe o. B. Nervensystem normal.

Die Schultern des Pat., vom Rande des Trapezius bis zur Spina scapulae beiderseits, der Interscapularraum vom 10. Dornfortsatz bis zum 5. Halswirbel und die Streckseiten der Ober- und Unterarme von zahllosen stecknadelkopf- bis bohnengroßen pigmentierten Flecken bedeckt, besonders die beiden Oberarme übersät von meist kleinen Flecken, deren Farbe zwischen hell, gelblichbraun und dunkelbraun schwankt, die Region zwischen den Schulterblättern zeigt die schwächer pigmentierten Stellen. Die Anordnung der Flecken ist unregelmäßig, ihre Form teils rundlich, lenticulär, teils zackig und unregelmäßig. Ähnliche Pigmenthaufen nur noch in einer etwa handbreiten Zone über den Nates. Größere Pigmentflecken noch auf dem rechten Oberschenkel und dem Verlauf der 6. Rippe, ferner in der rechten hinteren Axillarlinie, der obere in der Achselfalte, der untere handbreit darunter. Diese Flecken pflaumengroß, unbehaart, scharf abgesetzt, unregelmäßig begrenzt, von graubrauner Farbe. Auf dem rechten Gesäß findet sich ein überpflaumengroßer, schwach pigmentierter Fleck mit unscharfen Rändern. Auf dem linken Gesäß ein etwa gleichgroßer unbehaarter Naevus.

Handbreit außerhalb der Medianlinie, 2 Finger breit über dem Nabel, fühlt

man einen etwa linsengroßen, mit der Oberhaut abhebbaren, mäßig derben Knoten. der bei genauer seitlicher Betrachtung nur ganz wenig die Oberfläche überragt und zart bläulich durchschimmert. Beim Hinübergleiten mit dem Finger gleicht das Gefühl der Berührung einer Quaddel nach Insektenstich. Auf dem Tumor entspringen einige längere, pigmenttragende, stärkere Härchen. Ein ganz ähnlicher Tumor etwas tiefer und seitlicher. Ein dritter, noch weniger prominierender Knoten auf der 8. Rippe. Zwei etwas größere Tumoren, die ganz flach und kaum sichtbar sind, beinah symmetrisch auf dem Rücken 2 Finger breit über den Schulterblattspitzen. Die Knötchen sind, wenn man sie zwischen 2 Fingern reibt, sehr deutlich palpabel, der Pat. empfindet dies als schmerzhaft, besonders das Knötchen auf dem rechten Schulterblatt schmerzt beim bloßen Darüberfahren, auf ihm sitzt ein Comedo. Der Tumor auf dem linken Schulterblatt trägt einen Haarbalg, um den herum feine Teleangiektasien gruppiert sind. Bei seitlicher Beleuchtung sieht man an Rücken und Bauch, besonders an den Seitenflächen des Thorax, ganz schwache, Linsengröße nicht überschreitende Hautvorwölbungen von normaler Färbung. Nach dreimonatlichem Aufenthalt auf der Abteilung entstehen plötzlich auf der Beugeseite des rechten Armes 2 stark juckende Knötchen. Die Tumoren sind linsengroß, bläulich, kaum palpabel, aber deutlich sichtbar.

Fall 3. A. S., 19 Jahre, Buchbinderin. Lues II. Kräftige Frau in gutem Ernährungszustand. Spärliche Behaarung des Mons pubis und der Achselhöhlen. Innere Organe und Nervensystem o. B. Über die Familienanamnese läßt sich nichts Sicheres ermitteln. Geringer Exophthalmus, Dermographismus, leichte Erregbarkeit. Auf der linken Nackenseite zahlreiche stecknadelkopfgroße Naevi pigmentosi, ebenso am ganzen Rumpf, beiden Oberarmen und Oberschenkeln. Etwas größere Naevi oberhalb der Mamillen, am Proc. xyphoideus und auf beiden Schultern. Größere Pigmentanhäufungen am rechten Proc. coracoideus und an der Außenseite des linken Oberarms, am rechten oberen Schulterblattwinkel, 2 Querfinger rechts vom Nabel, linke Leistengegend, Beugeseite des rechten Unterarms dicht über dem Handgelenk, 3 Querfinger oberhalb vom Trochanter, auf der rechten Gesäßhälfte, rechts und links vom Anus, auf der Beugeseite des linken Oberschenkels, auf der Außenseite des linken Unterschenkels und auf der Vorderseite des rechten Fußgelenks. Die Größe dieser Flecke zwischen Kirschkern- und Pflaumengröße, ihre Färbung im wesentlichen milchkaffeeartig. Außer diesen Stellen einige Depigmentierungen bis zu Hühnereigröße handbreit über dem linken Radiusköpfchen, $3^1/_2$ Querfinger über dem rechten Olecranon und $3^1/_2$ Querfinger unterhalb und etwas einwärts vom linken Schulterblattwinkel. Diese Stellen zeigen auch auf starke mechanische Reizung hin keine Gefäßreaktionen.

Am oberen Rand des rechten Schulterblattes etwa erbsengroße, warzenähnliche, freiverschiebliche Tumoren in der Haut, ein 3. vorn über der rechten 2. Rippe, 2 Querfinger vor dem Schultergelenk, ein 4. unterhalb der rechten Mamilla, ein 5. in der rechten vorderen Axillarlinie und etwas tiefer. Die Tumoren leicht bläulich, von derber Konsistenz. Bei seitlicher Betrachtung treten am ganzen Körper noch zahlreiche pigmentarme, durchschnittlich erbsengroße Stellen hervor. Abgesehen von den Stellen am Anus läßt sich keine symmetrische oder an den Verlauf der Nervenbahnen gebundene Anordnung feststellen.

Fall 4. K. D., 47 Jahre, Beamter. Sehr nervös, aber im übrigen seinem Beruf entsprechendes geistiges Niveau. Die Eltern des Pat. gesund; einziges Kind. Vor 15 Jahren einmal 2 Tage lang Urinbeschwerden. Mit 35 Jahren Scharlach und Diphtherie; vor 2 Jahren wegen nervöser Erschöpfung in privater Behandlung. Jetzt wieder akute Urinretention.

Seinem Alter entsprechend aussehender Mann in gutem Ernährungszustand. Seit seiner Geburt ein rotes Mal von Handtellergröße am rechten Arm und zahl-

reiche kleine Hautgeschwülste, die sich allerdings im Laufe der Jahre erst intensiv bemerkbar gemacht haben.

An Brust, Bauch und Rücken neben kleinen, braungelblichen, ephelidenartigen Flecken zahlreiche bis etwa pflaumenkerngroße, das Hautniveau wenig überragende, hellbläulich aussehende Knötchen von weicher Konsistenz und ohne Druckschmerzhaftigkeit. Am linken Oberarm ein gut walnußgroßer, etwas gelappter, das Hautniveau stärker überragender Knoten. Auf dem behaarten Kopf und der Stirn ähnliche Knoten. Kleinere Knötchen in beiden Kniekehlen, ein etwa pflaumengroßer in der rechten Kniekehle. Neben diesen Veränderungen auf Brust und Rücken kleine, flache, kurzgestielte oder ungestielte weiche Gebilde von etwa Linsen- bis Erbsengröße und dem Aussehen der Haut.

An der rechten Ober- und Unterarmstreckseite, bis auf den Daumenballen sich erstreckend, strichförmig ein feuerroter, mit kleinen knötchenartigen Verdickungen versehener Naevus. Am linken inneren Knöchel ein erbsengroßer, brauner Naevus. Innere Organe und Reflexe o. B. Prostata wenig vergrößert und mäßig derb. WaR. —.

2 Tage nach der Aufnahme kann Pat. spontan Urin lassen, der trübe ist und sauer reagiert; im Sediment finden sich Leukocyten. Nach 5 Tagen erneuter Katheterisierungsversuch. Bereits mit Katheter 7 10 cm vor dem Orificium Widerstand, der nicht zu überwinden ist. Endoskopisch wulstartige Vorwölbungen im hinteren Teil der vorderen Harnröhre. Urin sanguinolent.

Nach weiteren 5 Tagen Allgemeinbefinden gebessert, Urin weniger blutig. Im Sediment zahlreiche rote Blutkörperchen, Epithelien, keine Zylinder. Dr. *Wossidlo* findet endoskopisch:

Urethroskop etwa 10 cm weit einführbar. An dieser Stelle das Lumen exzentrisch nach links unten verdrängt und auffallend eng. Im rechten oberen Quadranten, nach links übergreifend, zahlreiche, dicht nebeneinanderliegende, graurote Knoten von Hirsekorn- bis über Erbsengröße. Dazwischen vereinzelt normale Schleimhaut. Ähnliche, etwas kleinere Knoten in geringer Zahl im vorderen Teil der Harnröhre.

Bei der nach längerer Zeit ermöglichten Cystoskopie (Dr. *A. Lewin*): Am Blasenboden ein kleinbohnengroßes, angeborenes Divertikel in der Plica interureterica, unterhalb und median von der rechten Ureterenmündung keine Tumoren.

In der Folge eingeklemmter Rectumprolaps. Excision der Schleimhaut nach *Whitehead,* glatter Heilungsverlauf (Prof. Dr. *Mühsam*).

Die Aneinanderreihung dieser 4 Fälle stellt den Krankheitsverlauf der *Recklinghausen*schen Krankheit in allen Stadien seiner Entwicklung dar. Der 1. Fall läßt weder eine Tumorbildung noch die charakteristischen „blauen Flecke" erkennen. Die Patientin zeigt lediglich seit ihrer Kindheit ausgedehnte Pigmentanomalien, deren systematisierte Anordnung das der *Recklinghausen*schen Krankheit eigentümliche Bild ergibt.

Der erste, der auf derartige Fälle hingewiesen hat, ist *Thibièrge.* Nach ihm haben noch *Vignolo-Lutati, Schall, Audry, Salomon, Lange, Jadassohn* Fälle beschrieben, bei denen Pigmentanhäufungen, milchkaffeefarbene Flecke ohne Fibrome beobachtet sind. Daß es sich hier wirklich um abortiven Recklinghausen handelt, geht aus der Anamnese ausgesprochener Fälle hervor. *Hirschs* Fall hat seit der Geburt Pigmentmäler und erst mit 14 Jahren den ersten Tumor. Bei *Parkes-Weber* kommt es 3 Jahre nach dem Auftreten von Pigment zu Tumorbildung. Bei *Feindel* folgt der mit $17^1/_2$ Jahren durchgemachten Entbindung der

erste Tumor. Meist läßt sich die Diagnose noch durch das Vorkommen von *Recklinghausen*scher Krankheit in der Familie stützen.

In den vorliegenden Fällen hat das Suchen nach hereditärer Belastung und degenerativen Stigmen allerdings kein wesentliches und eindeutiges Resultat erbringen können. Der teilweise festgestellte Intelligenzdefekt und die psychische Labilität der Patienten fügen sich dem Krankheitsbild zwar harmonisch ein, schließen aber auch ein zufälliges Zusammentreffen nicht aus.

Fall 2 zeigt die *Recklinghausen*sche Krankheit in weiterer Entwicklung. Die typischen „blauen Flecke" treten auf und daneben kaum sichtbare, kaum fühlbare zarte Knötchen mit bläulichem Schimmer. Nach 3 Monaten bilden sich plötzlich zwei neue Knötchen unter starken Schmerzen. Eine mechanische, toxische oder psychische Veranlassung für diesen neuen Schub ließ sich nicht feststellen.

Die starke Schmerzhaftigkeit ist an sich eine ziemlich seltene Erscheinung und von älteren Autoren (*Gerhardt*) als ein differentialdiagnostisches Gegenargument gewertet worden, aber sie wird doch gerade bei frischen und plötzlich aufschießenden Tumoren häufiger beobachtet, bei denen — wie *Schnitzer* sagt — die Nervenfasern sich dem rasch sich vermehrenden neugebildeten Gewebe nicht anpassen können und daher schmerzhaftem Druck ausgesetzt werden. Bei *Schnitzers* Fall zeigt sich in ganz ähnlicher Weise das plötzliche Auftreten von Fibromen ohne vorangegangene Traumen, verbunden mit außerordentlicher Schmerzhaftigkeit.

Im 3. Fall sind die Knoten bereits viel ausgeprägter, von derber Konsistenz und deutlicher Prominenz. Die bei diesem Fall gefundenen Naevi anaemici stellen einen Befund dar, der bei *Recklinghausen* nicht selten ist. Im 4. Fall endlich haben wir eine generalisierte, zu voller Entwicklung gelangte Neurofibromatosis vor uns. Dieser Fall interessiert durch die klinischen Erscheinungen, die ihn veranlaßten, unsere Abteilung aufzusuchen. Der Sitz einiger fibromatöser Knoten in der Schleimhaut der Harnröhre führte zu den schweren Symptomen einer völligen Retentio urinae, die nach vergeblichen Katheterisierungsversuchen zunächst nur durch Blasenpunktion behoben werden konnte.

Die Lokalisation von Fibromen auf der Schleimhaut des Magen- und Darmtraktus ist häufig beschrieben, desto seltener sind Tumoren des Urogenitaltraktus. *Du Mesnil* beschreibt Tumoren der Nieren neben solchen der Leber und Dura mater, *Kyrieleis* Tumoren der Harnblase neben solchen des Magens und Darmes, *Gerhardt-Riesenfeld* Tumoren des Blasenhalses und der Samenbläschen neben solchen des Mesenteriums, des Pankreas, des Magens und Darmes. Fibrome der Harnröhre sind bisher unseres Wissens nicht beobachtet und wir glauben, daß der Hinweis auf die Möglichkeit eines derartigen Vorkommens nicht unwichtig sei. Ein im Effekt ähnlicher Fall wird von *Leriche* berichtet, der eine durch fibromatöse Neubildungen verursachte Pylorusstenose gesehen hat.

Auf eine eingehende Beschreibung der histologischen Befunde, die keine neuen, für die Beurteilung der *Recklinghausen*schen Krankheit wesentlichen Gesichtspunkte ergeben haben, glaubten wir, in dieser Arbeit verzichten zu können.

Trotzdem unsere Fälle, wie bereits erwähnt, keine sehr hervortretenden Merkmale konstitutioneller Art erkennen ließen, glauben wir doch, uns der Meinung anschließen zu dürfen, die in der *Recklinghausen*schen Krankheit eine Systemerkrankung sieht.

Schon *Virchow* kennt eine neuromatöse Diathese, *Gundobin* und *Kryloff* sprechen von einem fibromatösen Typus. Ob aber die Krankheit mit ihren Komplikationen auf eine primäre Sympathicuserkrankung hinweist oder als sekundäre Schädigung nach einer singulären oder pluriglandulären Insuffizienz auftritt, was eine Arbeit von *Wiesel* andeutet, sei dahingestellt. Uns erscheint am umfassendsten und wahrscheinlichsten die Hypothese *Meirowskis*, der die *Recklinghausen*sche Krankheit zu den „Universellen Geno-Dermatosen" rechnet und sie als eine keimsplasmatische Störung aller der Erbeinheiten ansieht, die das Ektoderm aufbauen. Konstitutionelle, auf das Ektoderm beschränkte Entwicklungsstörungen sind aus Arbeiten von *Ascher, Buschke, Hermann, Parreidts, Wechselmann und Loewy, v. Quilfords* bekannt. Neuerdings haben die Arbeiten von *Verocay* viel Beachtung gefunden, denen sich *Bettmann, Kyrle* und *E. Hoffmann* angeschlossen haben; er hält die *Recklinghausen*sche Krankheit für eine embryonale Entwicklungsstörung primärer spezifischer Zellen, die zum Aufbau des Nervensystems, der Ganglien-, Glia- und Nervenfaserzellen verwandt werden. *Kawashima* stellt die *Recklinghausen*sche Krankheit als eine „Mißbildung im weiteren Sinne" dar, die „an jedem Punkte der Kette des cerebrospinalen, peripherischen, sympathischen und chrombraunen Systems ihren Ausgang nehmen könne." Unerklärt bleibt bei diesen Hypothesen die Beteiligung des mesenchymalen Bindegewebes. Hier schlagen die Untersuchungen *Bittorfs* eine Brücke, der die mesenchymale Komponente der *Recklinghausen*schen Krankheit als sekundäre, durch Erkrankung des Epithels hervorgerufene Anomalie bezeichnet. Diese Ansicht stützen Arbeiten *Verocays* und *Fischels*, in denen zum Ausdruck kommt, daß bei der Bildung fibroepithelialer Geschwülste die mesodermalen Teile durch den formativen Reiz des ihnen aufgelagerten epithelialen entarteten Gewebes mit in die Erkrankung hineingezogen werden. Wie *Hart* betont, darf man allen diesen Hypothesen keinen unbedingten Glauben schenken, bevor nicht wirklich neben den empirischen Beobachtungen exakte, wissenschaftliche Begründungen vorliegen.

Noch ist vieles völlig ungeklärt, vor allem der Mechanismus des Entwicklungsverlaufs der *Recklinghausen*schen Krankheit, zu dessen Erkenntnis unsere Fälle vielleicht ein Geringes beitragen können.

Literatur.

[1]) *Adrian*, Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **31**. 1901; Wien. klin. Wochenschr. 1902, S. 32. — [2]) *Audry*, Ann. de Dermatol. et syphil. 1901, **2**. — [3]) *Ascher*, Zeitschr. f. Ethnol. 1898. — [4]) *Buschke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **129**. — [5]) *Bettmann, Schwalbe*, Morphologie der Mißbildungen **3**, **7**, 2, 7. Jena 1912. — [6]) *Bittorf*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1905, S. 404. — [7]) *Feindel*, Gaz. hebdom. de méd. et de chirurg. **3**, 74. 1898. — [8]) *Fischel*, Roux, Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik 1912, Heft 16. — [9]) *Gerhardt*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1878. — [10]) *Gundobin*, Allg. med. Verlagsanstalt 1912. — [11]) *Hirsch*, Prager med. Wochenschr. 1911, S. 29. — [12]) *Hoffmann, E.*, Dermatol. Zeitschr. 1917. — [13]) *Hoffmann, C. A.*, Dermatol. Zeitschr. 1921. — [14]) *Hart*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **20**, 1. — [15]) *Jadassohn, Ebstein-Schwalbe*, Handbuch der praktischen Medizin **3**, Teil 2. 1901. — [16]) *Krüger*, Wien. dermatol. Ges. Zentralbl. f. Hautkrankh. **1**/**2**. — [17]) *Kyrieleis*, Diss. Göttingen 1885. — [18]) *Kyrle*, Dermatol.

Zeitschr. 1917, S. 186. — [19]) *Kawashima*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **153**. 1911. — [20]) *Kryloff*, siehe *Gundobin*. — [21]) *U. Lange*, Diss. Leipzig 1906. — [22]) *Leriche*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **111**, Heft 1—3. — [23]) *Du Mesnil*, Verhandl. d. Würzburg. physik.-med. Ges. **24**. 1891. — [24]) *Meirowski*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**. — [25]) *Parkes-Weber*, Brit. journ. of dermatol. 1909. — [26]) *Parreidt*, Dtsch. Zeitschr. f. Zahnheilk. 1886, **4**. — [27]) *v. Quilford*, Wien. med. Wochenschr. 1883, S. 37. — [28]) *Rimann*, Beitr. z. klin. Chirurg. 1907, S. 53. — [29]) *Riesenfeld*, Diss. Würzburg 1878. —[30]) *Schall, O. K.*, Diss. Leipzig 1916. — [31]) *Salomon*, Charitéannalen **4**. 1877. — [32]) *Schnitzer*, Diss. Berlin 1918. — [33]) *Thibièrge*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **15**. 1898. — [34]) *Vignolo-Lutati*, Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1911, S. 52. — [35]) *Virchow*, Hirschwald, Berlin 1863. — [36]) *Verocay*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **48**. 1910. — [37]) *Wechselmann* und *Loewy*, Berlin. klin. Wochenschr. 1911, **30**. — [38]) *Wiesel*, *Lewandowsky*, Handbuch der Neurologie **4**.

(Aus der Universitätshautklinik des Krankenhauses St. Georg Hamburg [Leiter: Prof. Dr. *Arning*].)

Ein Fall von Hemi-Hypoplasie des Gesichtes und der Zunge, mit kritischen Bemerkungen zum Symptomenbild der Rombergschen Hemiatrophia faciei.

Von

Fritz Lauerbach

Assistenzarzt.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. April 1923.)

Die *Romberg*sche Hemiatrophia faciei progressiva wird meist als ein fest fundiertes Krankheitsbild angesehen und auch gelehrt. Sieht man dagegen die dermatologische und besonders die neurologische Literatur darüber durch, so kommt man zu der Überzeugung, daß sich im Laufe der Zeit unter diesem Namen verschiedene Krankheitsbilder zusammengefunden haben.

Ein im Folgenden kurz geschilderter Fall, der vor einigen Monaten auf unserer Abteilung zur Beobachtung kam, veranlaßte mich, die mir zur Verfügung stehende einschlägige Literatur genau durchzuarbeiten. Im Folgenden möchte ich nun nach Beschreibung des Falles meine Eindrücke, die ich aus diesem Studium gewonnen habe, und eine kritische Zusammenfassung des unter dem Namen der Hemiatrophia facialis laufenden Krankheitsbilder wiedergeben.

Vorgeschichte: Mit 4 Jahren fiel Pat. mit dem Gesicht auf das Eis, ohne einstweilige Folgen. Einige Jahre darauf bemerkten die Eltern, daß die rechte Gesichtshälfte im Wachstum anscheinend zurückblieb. Das Gesicht bekam bald einen „schiefen Ausdruck". Flecken, Verfärbungen oder sonstige Veränderungen der Haut traten dabei nicht auf, auch keinerlei subjektive Beschwerden oder Störungen von seiten der Sinnesorgane. Als Erwachsener bemerkte Pat. keine fortschreitende Veränderung der rechten Gesichtshälfte mehr, im Gegenteil hat er den Eindruck, daß sich die Entstellung ein klein wenig zurückgebildet habe. — Mit 7 Jahren wurde Pat. zum ersten Male einem Arzt vorgestellt, der Gesichtsschwund feststellte, aber keine Behandlung vornahm. Bisher war Pat. im Übrigen immer kerngesund, seit Mai 1922 Ausschlag am rechten Unterschenkel, Furunkulose des Nackens. 5. IX. 1922 aufgenommen.

Status praesens: 1,80 m großer, gesund aussehender Mann von kräftigem Körperbau. Muskeln gut und gleichmäßig ausgebildet, gehöriges Fettpolster.

Kopfskelett: Maße proportioniert. Kopfhaut: Normale Haarbildung. Keine Alopecie, keine Peliosis. Am Nacken einige kirschgroße Furunkel. Innere Organe vollkommen o. B. Extremitäten: Starke Krampfaderbildung an beiden Unterschenkeln. Ekzem am rechten.

Gesicht: Erscheint in seiner rechten Hälfte geschrumpft oder im Wachstum zurückgeblieben, so daß es einen ganz unsymmetrischen, schiefen Eindruck macht und etwas nach der rechten Seite verzogen zu sein scheint. An rechter Stirnseite zeigt sich keine Veränderung gegen links. Faltenbildung hier beiderseits gleich. Augenspalte rechts eine Spur enger, jedoch nicht auffällig. Das ganze Gebiet der rechten Wange ist unregelmäßig eingesunken. Unterhalb des Jochbeines ungefähr in der Mitte der Wange eine grubenförmige, gut walnußgroße Vertiefung. Rechte Nasolabialfalte sehr stark ausgeprägt. Kinngegend beiderseits gleich geformt. Im Bart keinerlei Veränderung. Das rechte Ohr erreicht etwas mehr als die Hälfte der Größe des linken, das allerdings die normale Größe etwas überschreitet. Die rechte Nasenseite eine Spur schmäler als die linke. Sternocleidomastoideus beiderseits gleich. Die Haut über dem erkrankten Bezirk fühlt sich genau so an wie über dem gesunden, doch läßt sie sich infolge des Schwundes des subcutanen Fettgewebes leichter in Falten heben. Jedenfalls ist eine Atrophie der Haut selbst in keiner Weise festzustellen. Überall ist die Haut auf der Unterlage gleich gut verschieblich. Keine Veränderung der Farbe oder Temperatur. M. buccinator und masseter gegenüber links etwas schwächer, doch in ihrer Kontraktionskraft nicht behindert. Pat. hat auch nicht das Gefühl, als ob die Kautätigkeit rechts schwächer wäre als links. Mundhöhle: Rechte Zungenhälfte ganz schmal und atrophisch, erreicht nur $^1/_4$ bis $^1/_3$ der Größe der normalen linken Hälfte. Beim Herausstrecken weicht die Zunge etwas nach rechts ab. Keine fibrillären Zuckungen. Oberkieferwachsabdruck zeigt Verschmälerung des rechten oberen Kieferbogens; in der Zahnbildung kein Unterschied. Rechter Gaumen eine Spur schmäler. Kehlkopf o. B. Knochenbildung des ganzen Kopf- und Gesichtsskelettes laut Röntgenaufnahme beiderseits ohne Unterschied. Sensibilität der Haut und Schleimhaut in den erkrankten Partien vollkommen normal. Auch elektrisch nichts Pathologisches. Keine Geschmacksveränderung an rechter Zungenhälfte oder rechtem Gaumen. Keine veränderte Schweißbildung. Nach Injektion von 1 ccm einer 1 proz. Pilocarpinlösung schwitzen beide Gesichtshälften gleich stark. Genaue Augenprüfung: vollständig normal. Kein Zurückbleiben der Mydriasis nach Cocain-Versuch. Keine Druckpunkte des Trigeminus und Sympathicus.



Abb. 1.

Im vorliegenden Falle ist es diagnostisch schwer, zu entscheiden, ob die Erkrankung der Hemiatrophia facialis zuzurechnen ist oder ob wir es mit einer umschriebenen, halbseitigen Hypoplasie zu tun haben. Im

folgenden soll nun zur Klarstellung das Symptomenbild und die Pathogenese des Hemiatrophia facialis, wie sie sich in der Literatur der letzten 30 Jahre widerspiegelt, zusammengestellt und kritisch beleuchtet und im Anschluß daran dargelegt werden, daß vorliegender Fall mit der Hemiatrophie nichts zu tun hat, sondern eine umschriebene, halbseitige Hypoplasie darstellt.

Zum ersten Male wurde die Hemiatrophia facialis progressiva genauer beschrieben von *Romberg* 1830. Diese Arbeit war mir leider nicht zugänglich. Im Laufe der letzten Jahrzehnte des 19. Jahrhunderts und später wurden dann eine Reihe von Fällen veröffentlicht oder vorgestellt, die zum Teil ein sehr verschiedenes *Symptomenbild* boten. *Eichhorst* schreibt in seinem Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie über die Erkrankung kurz ungefähr folgendes: „Die H. stellt sich großenteils nach äußeren Verletzungen, teils ohne jeglichen Übergang, teils nach vorausgehenden Prodromen (neuralgische Schmerzen, Paraesthesoen, cerebrale Erscheinungen) ein. Übergang zu den manifesten Erscheinungen bilden zuweilen Veränderungen der Haare (Peliosis, Alopecie). In der Regel bildet sich die Atrophie mit Entstehen lichter Flecke auf der Gesichtshaut, die miteinander verschmelzen und einsinken. Das Fettpolster scheint unter ihnen geschwunden. Die Haut wird verdünnt; es entstehen tiefe, entstellende Gruben. Haut kann an der Unterlage fest fixiert sein und abschilfern. In anderen Fällen ist die Haut mehr gleichmäßig. Augapfel ist infolge Schwundes des supraorbitalen Falles eingesunken, Lidspalte erweitert oder verengt; Gesicht erscheint in vielen Fällen nach der erkrankten Seite hinuntergezogen. In manchen Fällen auch Muskel-, Knorpel- und Knochenatrophie. Sensibilitätsstörungen sind selten. In einzelnen schweren Fällen besteht Verminderung oder Aussetzen der Schweißsekretion auf kranker Seite. Auch sonstige Reizerscheinung des Sympathicus wurde beobachtet (Pupillenerweiterung), blasse Haut, Temperaturerniedrigung, Druckschmerz des Sympathicus und seiner Ganglien). — Nur vereinzelt wird von Besserung berichtet, meist tritt nach einer gewissen Zeit Stillstand ein.“ Nach *Mohr* und *Stähelin* (Handbuch der inneren Medizin 1912) setzt die Veränderung fast stets an einem bestimmten Fleck ein, der infiltriert, knotenförmig ist und bräunlich oder gelblich sein kann. Bei Beteiligung der Muskeln seien weniger die mimischen Gesichtsmuskeln als die von N. V. versorgten Kaumuskeln ergriffen. — In nicht zu seltenen Fällen wird von einem Zusammentreffen der Haut mit Sklerodermie berichtet (*Afzelius*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1911, *T. D. Savill*, Brit. med. journ. 1903, *Lesser*, Lehrbuch der Hautkrankheiten, *Kohen*, 9. dermatol. Kongreß Bern u. a.). Auf diesen Zusammenhang wird bei der Erörterung der Ätiologie noch näher ein-



Abb. 2.

gegangen werden. — Die Haut ist in den meisten Fällen an der Atrophie beteiligt. Doch trifft man bei der Durchsicht der Fälle in der Literatur auch öfters Veröffentlichungen, in denen ausdrücklich erwähnt ist, daß die Haut an der Atrophie völlig unbeteiligt ist. (*M. de Maire*, Hospital Tid. 92. — *Hermann Krüger*, Neurol. Zentralbl. 1916. — *Hofmann*, Neurol. Zentralbl. 1900. — *Luxenburger*, Münch. med. Wochenschr. 1901.) Das subcutane Gewebe ist fast stets, das Knochengewebe in einer großen Zahl der Fälle atrophisch. Seltener ist die eine Zungenhälfte, vereinzelt der Gaumen beteiligt. Nur 2 Fälle finden sich in der Literatur, bei denen eine Atrophie der Ohrmuschel verzeichnet ist (*Körner*, Zeitschr. f. Ohrenheilk. u. Krankh. d. oberen Luftwege 41. — *R. de Maire* siehe oben). Bei dem Fall von *Körner* fand sich auch halbseitige Atrophie des Kehlkopfes. *H. A. Moleen* (Journ. of nerv. a. ment. dis. 1911) berichtet von einer Atrophie einer Zahnreihe. Öfters werden Pigmentveränderungen und Alopecia gefunden. — Als Begleitsymptome verzeichnet die Literatur nicht selten gleichseitige neuralgiforme Schmerzen, Trigeminusneuralgie. Gleichseitige Muskelzuckungen sahen *Horstmeyer* (Neurol. Zentralbl. 1899), *Karl Desci* (Neurol. Zentralbl. 1896), *Hermann Krüger* (Neurol. Zentralbl. 1911), *Wirschutzki* (Neurol. Zentralbl. 1906) u. a. Häufigere Begleiterscheinungen sind die okulopupillären Symptome, ebenso etwas seltener Störungen der Schweißabsonderung und Verschiedenheit der Hautfarbe und Hauttemperatur. In einem kleinen Teil der Fälle wird von Sensibilitätsstörungen berichtet (*Donath*, Wien. klin. Wochenschr. 1897; *Hermann Krüger*, Neurol. Zentralbl. 1916), selten von Augenmuskellähmungen (*Salomon*, Neurol. Zentralbl. 1907). Hier und da finden sich auch umschriebene, gleichseitige Atrophien an anderen Stellen des Körpers, wie Schulterblatt, Claviculargegend, Bein (*Gitney* 1879 *Karl Desci*, Neurol. Zentralbl. 1896, *Raymond Sicard*, Oppenheims Lehrbuch). Zuweilen ist Epilepsie, Syringomyelie, Tabes, Hemiplegie mit H. kombiniert. Von doppelseitiger Hemiatrophie berichten *Wolff*, *Gersuny*, *Möbius*, *Rutten*, *Gurschmann* und *Stegmann*.

Wenn man die verschiedenen Beschreibungen der H. zusammenfaßt, hat man im allgemeinen unter diesem Krankheitsbild einen hauptsächlich im Trigeminusgebiet lokalisierten einseitigen Gesichtsschwund verstanden, der meist von einem Punkte ausgeht, sich teils unregelmäßig, teils regelmäßig über eine Gesichtsseite verbreitet, auch auf Zunge und Gaumen übergreifen kann und neben Haut und Unterhautzellgewebe auch Muskeln und Knochen befallen kann. Zu den Begleitsymptomen rechnet man Pigmentverschiebungen, lokalisierten Haarausfall, Ausfalls- und Reizerscheinungen von seiten des Trigeminus und Sympathicus.

Die Frage der mehr oder minder häufigen Begleitsymptome führt uns zu der Frage der *Ätiologie*, die noch ziemlich ungeklärt ist. Es stehen sich im großen und ganzen fünf Anschauungen gegenüber. Zunächst die Meinung derjenigen, die *an eine reine, nicht nervöse Hauterkrankung infektiösen Ursprungs*, sei es durch die Tonsillen, sei es durch cariöse Zähne oder andere Angriffspunkte, denken. Der Hauptverfechter dieser Ansicht, *Möbius*, lehnt eine zentrale Erkrankung ab, ebenso *Bitot* und *Rutten* (Namur 1903). In der neueren Literatur wird diese Hypothese im allgemeinen verworfen. *Jadassohn* denkt (1901) an die Möglichkeit einer primären Hauterkrankung mit ascendierender Neuritis.

Am nächsten steht dieser Anschauung eine Gruppe von Autoren, welche sich für die sog. *Trigeminustheorie* einsetzen. Viele Symptome, welche wir häufiger bei der H. finden, sprechen für eine chronische Entzündung des Nervus V. Neuralgische Schmerzen im Trigeminusgebiet werden verhältnismäßig oft in der Literatur erwähnt. Ferner sind, wenn auch die Muskeln an der Atrophie beteiligt sind, zumeist die vom Trigeminus versorgten Kaumuskeln (Masseter, buccinator, temporalis) betroffen, ebenso wie sich die Atrophie der Haut teilweise nur auf das Trigeminusgebiet beschränkt.

Virchow und *Mendel* vertreten auf Grund klinischer und anatomischer Befunde den Standpunkt, daß die Affektion des Trigeminus die Ursache der trophischen Störungen sei. *Mendel* fand bei der Obduktion eines Falles eine Neuritis interstitialis proliferans sämtlicher Trigeminusäste von der Ursprungsstelle bis zur Peripherie. Auch *Loebl* und *Wiesel* fanden in ihrem Fall eine schwere Degeneration des Trigeminus von Ganglion Gasseri an bis in die Hautverzweigungen, Kernvermehrung in den Ganglien des Trigeminus unter Verminderung der nervösen Fasern, in den peripheren Ästen eine Neuritis interstitialis. Sympathisches Nervensystem war frei. Bei andern Obduktionen fehlte jeglicher pathologische Nervenbefund. Wegen der öfters beobachteten Kaumuskelkrämpfe, Hyperästhesien und Neuralgien des Trigeminusgebietes, anatomischer Befunde und aus der Erwägung heraus, daß es gewisse Nerven gibt (z. B. Medianus), die Alterationen bisweilen ganz vorwiegend mit trophischen und vasomotorischen Störungen beantworten, denen gegenüber die motorischen und sensiblen Reize und Ausfallserscheinungen recht zurücktreten können, tritt auch *Curschmann* für die Trigeminustheorie ein, stellt jedoch eine angeborene Schwäche der hypothetischen trophischen Bahnen und Zentren für die später atrophierende Gesichtshälfte als disponierendes Moment in Erwägung.

Nicht selten wird in der Literatur auch eine ausgesprochene Druckempfindlichkeit der 3 Trigeminuspunkte erwähnt. Auffällig ist nur, daß, wie *Stier* (Zeitschr. f. Nervenheilk. **45**) erwähnt, noch nie nach einer Operation im Trigeminusgebiet eine H. sich entwickelt hat.'

Am meisten Anhänger findet die *Sympathicustheorie*, die sich auf häufig klinisch in Erscheinung tretende Störungen der Sympathicusfunktion stützen, abgesehen davon, daß man im allgemeinen die Trophoneurose in enge Beziehungen zum Sympathicus setzt.

Besonders fallen hierbei die sog. ocularpupillären Symptome ins Gewicht, die besonders *Oppenheim* in seinem Lehrbuch erwähnt. So fand nach *Oppenheim Tournaire* bei 5 Fällen von H. oculopupilläre Symptome. Ebenso erschloß *Straßburger* den sympathischen Ursprung aus der Tatsache, daß in seinem Fall die Cocainmydriasis auf der befallenen Seite ausblieb. *Schlesinger* sah eine doppelseitige H. mit sympathischen Symptomen. *Jendrásik* (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **159**) und *Bouveyron* (Lyon méd. 1907) fanden Kombination mit Lähmungs- und Reizerscheinungen des Sympathicus. *Oppenheim* sah selbst in einigen Fällen Pupillenerweiterungen oder -verengerungen, einmal auch Druckschmerzhaftigkeit des oberen sympathischen Ganglions. Nach *J. Lange* wurden in der Literatur bei 163 Fällen 18 mal oculopupilläre Symptome vermerkt. Auch *Hofmann* entscheidet sich für trophoneurotische Ätiologie auf Grund einer Sympathicusschädigung. Weiter fanden Sympathicussymptome *Sirkowski* (Neurol. Zentralbl. 1906), *Hans Wolff* (Münch. med. Wochenschr. 1897) u. a. Ein weiteres

Symptom einer Sympathicusbeteiligung erscheint die öfters beobachtete Änderung der Schweißsekretion (*v. Ziegenweidt*) (Psych. a. Neurol. Bladen 1898), *Donath* (Wien. klin. Wochenschr. 1897), *Schlesinger* (Neurol. Zentralbl. 1897), *Seligmüller*, *Brunner*, nach *Korn* (Inuag.-Diss. Berlin 1910) in 10% der Fälle. Seltener sind Änderungen in der Durchblutung und Temperaturerniedrigung der betroffenen Gesichtsseite (*Moleen*, Journ. of nerv. a. ment. dis. 1911). Zu den klinischen Merkmalen der H. gehören auch die Pigmentveränderungen der Haare (Peliosis) und der Haut, die ebenfalls auf den Sympathicus hinweisen. Die Abhängigkeit der Pigmentation vom vegetativen Nervensystem ist heute wohl sichergestellt (*L. R. Müller*, Das vegetative Nervensystem). Zuletzt sind bei der Beurteilung der Ätiologie die anatomischen Befunde zu berücksichtigen. *Jaquet* fand in einem Fall Verwachsung des Ganglion cervic. inf. symp. mit der schwielig verdickten Pleura. *Minor* berichtet über einen Fall von H. nach Drüsenexstirpation am Hals, *Bouveyron* (Lyon méd. 1899), *Longues* (Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1902), *Barrel* (These de Lyon 1901/1902) berichten bei H. über klinische Beobachtungen von tuberkulösen Spitzenaffektionen bzw. Pachypleuritis tbc. der Spitze. *Harald Sibert* (Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.) erwähnt eine rechtsseitige H. nach Affektion der Lymphdrüse in rechter Halsgegend, die zu einer Schädigung des sympathischen Grenzstranges führte. Auf die Bewertung dieser klinischen und anatomischen Befunde soll später nochmals eingegangen werden.

Kleiner ist die Zahl derjenigen Autoren, besonders des vorigen Jahrhunderts, die der Meinung sind, daß *Sklerodermie* und Hemiatrophie identische Prozesse sind. Sie gründen ihre Ansicht hauptsächlich darauf, daß in einem Teil der Fälle die beiden Erkrankungen zeitlich zusammenfallen bzw. aufeinander folgen.

So verfechten *Hutchinson* und *Kassierer* diese Theorie. *Gibney* berichtet 1897 über einen kombinierten Fall von H. und Sklerodermie, als Nebenbefund Alopecia der erkrankten Seite und Atrophie des gleichseitigen Beines. *Lesser* schreibt in seinem Lehrbuch der Hautkrankheiten von der Ähnlichkeit beider Erkrankungen und verweist auf *Euler*, der gleichfalls mehrere kombinierte Fälle beobachtet hat. Auch *Knapp* (Boston med. a. surg. journ. 1911) spricht von der nahen Verwandtschaft. *T. D. Savill* (Brit. med. journ. 1903) beschreibt einen Fall von H. mit Alopecia der Kopfhaut und Augenbraue mit lokalisierter Sklerodermie der gleichseitigen Gesichtshälfte, *Afzelius* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1911) eine H. 4—5 Jahre nach Auftreten von Sklerodermie, allerdings an anderer Stelle des Körpers. *Kohen* stellt im 9. Kongreß der dermatol. Ges. zu Bern einen 9jährigen Knaben mit H. und Sklerodermie vor. In Dermatol. Zeitschr. 1905 bis 1908 finden sich gleichfalls noch einige kontinuierte Fälle erwähnt. Auch *Luithlen* ordnet in *Mrazeks* Lehrbuch der Hautkrankheiten die H. der Sklerodermie unter. Sicher ist jedenfalls, daß in einem Teil der Fälle die H. das Endstadium einer im Gesicht lokalisierten Sklerodermie darstellt. In einem andern Teil der Fälle ist, wofür sich auch *Burkhard* ausspricht, eine gemeinsame Pathogenese nicht von der Hand zu weisen. Die Ätiologie der Sklerodermie ist noch nicht völlig geklärt. Daß jedoch eine Sympathicusschädigung eine Rolle dabei spielt, ist nicht zu bezweifeln. Dafür sprechen besonders die Pigmentverschiebungen, die in etwa 50% der Sklerodermie beobachtet werden, und *Kurt Mendel*, *Bistis* und *Köster* haben den bindenden Beweis geliefert, daß es sympathische Nervenfasern sind, welche die Pigmentierungen beeinflussen (siehe auch die Beschreibung des vegetativen Nervensystems *R. Müller*). Ferner spricht die Tatsache dafür, daß die Sklerodermie in gewissen Fällen mit anderen trophoneurotischen (sympathischen)

Symptomen kombiniert ist, wie symmetrische Gangrän, Sklerodaktylie, Atrophie einer Extremität (*Afzelius*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1911).

Zuletzt kommt die Gruppe derjenigen Autoren, die sich für eine rein zentrale, cerebrale, die sog. *Hirnstammtheorie* (*O. Marburg*) einsetzen.

So spricht *Stier* (Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **45**) für das Bestehen einer diffusen Erkrankung im Gebiet der Pons und Medulla oblongata, wobei hauptsächlich das Kerngebiet der trophoneurotischen Fasern betroffen sein müßte. Besonders auch die französische Literatur vertritt diesen Standpunkt, zuerst *Brissaud*, nach ihm *Calmette-Pagés* (Nouv. journ. de la salp. 1903), die pathogenetisch eine Syringoencephalitis bzw. eine Gliomatosis substantiae griseae periependymeriae im Bulbus und Pons annehmen. An eine Syringoencephalie glaubt auch *Kopczynski*, Warschau (Neurol. Zentralbl. 1909/1910) besonders auf Grund der beobachteten Zungen- und Gaumenveränderungen und Augenmuskelstörungen. *Jendrásik* (Dtsch. Arch. f. klin. Med. **59**) spricht von einem Prozeß in den sympathischen Kopfganglien und den mit denselben verbundenen *Remak*schen Fasern. Ebenso *Langclaen* (Rev. neurol. 1913), der über einen Fall mit enger Lidspalte, Mydriasis, reflecktorischer Pupillenstarre, leichtem Nystagmus, leichter Insuffizienz der Recti externi (*Signe d'Argyll Robertson*) berichtet und auf Grund des Befundes eine Läsion der zentralen sympathischen Fasern in Höhe des Nucleus ruber annimmt (die zentralen sympathischen Fasern sollen im periependymären Grau der Aquaeductus Sylvii und des 4. Ventrikels verlaufen).

Erwähnt sei, die Anschauung von einer Störung der inneren Sekretion, wie sie *Singer* an *3* verschiedenen Fällen nachweisen zu können glaubt, vereinzelt dasteht.

Eine letzte Gruppe von Autoren geben keiner einzelnen Theorie den Vorzug, sondern nehmen *verschiedene Typen* an, und zwar im allgemeinen einen Trigeminus-Sympathicus und zentralen Typ, bzw. sie glauben, daß die Erscheinung der Hemiatrophie überhaupt keine pathogenetische Einheit darstellt, z. B. *Schlesinger*, *Sainton-Baufle* (Gaz. des hôp. civ. et milit. 1910) *O. Marburg.*

Um aus den sehr verschiedenen Symptomenbildern und pathogenetischen Theorien ein einigermaßen klares Bild zu gewinnen, ist es zunächst nötig, den Begriff der Hemiatrophia facialis etwas einzuengen.

Vielfach werden in der Literatur Fälle als H. hingestellt, die in Wirklichkeit nichts anderes sindals Hypoplasien bzw. angeborene Entwicklungshemmungen, die entweder bei Geburt schon vorhanden oder in den ersten Jahrzehnten des Lebens sich erst herausgebildet haben, wobei es sich also nicht um eine regressive Metamorphose, welche das hauptsächlichste Symptom der H. ist, handelt, sondern um ein Zurückbleiben des Wachstums ohne progressiven Charakter. Wenn dieser Ausschluß durchgeführt wird, könnenwir schon einen Teil der unter H. laufenden Literaturfälle außer acht lassen, wenn man auch zugeben muß, daß sicherlich derartige Entwicklungshemmungen oder Hypoplasien in der Pathogenese viel Gemeinsames haben bzw. haben müssen. Ferner sind auszuscheiden die gleichfalls unter dem Bild der H. verlaufenden Fälle von einfachem, einseitigen, umschriebenen Fett-

gewebsschwund des Gesichtes, wie dies in der Literatur der letzten Jahrzehnte zu einem kleinen Teil schon geschehen ist (siehe *Straßburger*, Umschriebener Fettgewebsschwund des Gesichtes. Med. Klinik 1908). Drittens soll man, soweit es möglich ist, einen Unterschied machen zwischen der eigentlichen, *idiopathischen Hemiatrophie* und der *symptomatischen Form*, wie dies einzelne Autoren, wie *Marburg* (1910) und *Burkhardt* (Dermatol. Zeitschr. 25. 1918) schon getan haben. Die symptomatische Form finden wir am ausgeprägtesten als Endstadium der Sklerodermie. Das atrophische Stadium der Sklerodermie ist übrigens nach *Burkhardt* (siehe oben) histologisch wohl von der Hemiatrophie zu unterscheiden. In ersterem Fall ist der Papillarkörper noch ganz gut erhalten, während bei der H. die Papillen verstrichen sind. Klinisch zeigt sich bei der Sklerodermie die atrophische Haut häufig adhärent auf der Unterlage. — Zur symptomatischen Form gehören weiter die vereinzelten Fälle, die wir bei zentralen Nervenerkrankungen, wie Paralyse, Tabes, Syringomyelie, Hypophysentumor (Fall *Harbitz*, Fall *Heinemann*, Neurol. Zentralbl. 1907), Epilepsie finden auf Grund einer sekundären Schädigung der zentralen trophoneurotisch-sympathischen Zentren im Gehirn und Rückenmark; ferner die Fälle, die hervorgerufen werden durch Druckwirkung oder sonstige traumatische Schädigung des sympathischen Seitenstranges, wie die zum Teil früher schon erwähnten Beispiele von H. nach Drüsenexstirpationen (*Harald Siebert*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1917), Pachypleuritis tbc. der Spitze, Struma, Caries der Halswirbelsäule (*Ascholl* 1898) beweisen. Es muß hierbei darauf hingewiesen werden, daß bei einem großen Teil dieser letzten symptomatischen Form (worauf *Harald Siebert* in der Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk., 1917 hinweist), gegenüber der eigentlichen H. ein grundsätzlicher Unterschied besteht: Bei beiden Formen sind bestimmte trophische Zentren in Mitleidenschaft gezogen. Bei der symptomatischen H. handelt es sich jedoch häufig nicht um eine Atrophie, also regressive Metamorphose, sondern um eine auf sympathischem Wege, meist durch Schädigung des Sympathicus-Grenzstranges, entstandene trophoneurotische Wachstumshemmung. Meist kommen bei den in Betracht kommenden Literaturfällen jugendliche Personen in Frage, bei denen eine Wachstumshemmung durch Schädigung des trophoneurotischen Systems leicht erklärlich ist. Die Frage, warum in dem einen Teil der Fälle unter anderm auch eine Hypoplasie der Haut besteht, während andererseits nur ein umschriebener Fettgewebsschwund besteht, ist noch nicht geklärt.

Schließlich bleibt noch der Teil der Erkrankungen übrig, bei denen eine trophoneurotische Schädigung durch Druckwirkung, Trauma oder andere primäre Erkrankungen nicht vorhanden ist, sondern man eine primäre Erkrankung des trophoneurotischen Systems selbst annehmen

muß, die sog. idiopathische Hemiatrophia. Und hier kommt ätiologisch wohl allein der Sympathicus in Betracht, der direkt oder auch durch trophische Nervenfasern die Trophik beherrscht. Die Frage der Trophik ist noch nicht völlig geklärt. Entweder es werden eigene trophische Fasern angenommen, die, wenn sie nicht vom Sympathicus stammen, wenigstens von ihm beeinflußt werden, oder man bestreitet die Existenz spezieller trophischer Fasern und versieht die Ansicht, daß der Sympathicus durch seinen Einfluß auf die Vasomotoren die Trophik beherrscht.

Bei Betrachtung der eigentlichen H. kann man zwei verschiedene Typen unterscheiden, den zentralen und den peripheren. -Beim zentralen Typ, als dessen kennzeichnende Hauptsymptome Atrophie der einen Zungenhälfte und auch des Gaumens sowie Augenmuskelstörungen anzusehen sind, während klinische Erscheinungen von seiten des sympathischen Grenzstranges fehlen, dürfte es sich um eine *primäre* Schädigung der zentralen sympathischen Fasern, die im periependymären Grau des Aquaeductus Sylvii und des 4. Ventrikels liegen, handeln, beim peripheren Typ ist wohl eine *primäre* Affektion des Ganglion cervicale sup. oder inf. bzw. seiner afferenten und efferenten Bahnen vorhanden. Es ist allerdings zuzugeben, daß es schwer ist, grundsätzlich den zentralen Typ von den symptomatischen Fällen mit organischen Erkrankungen des Großhirns zu unterscheiden, und es hier fließende Übergänge gibt, und es bedarf zur endgültigen Klarstellung weiterer histologischer Forschungen. Beim peripheren Typ, bei dem ein irgendwie den Sympathicus treffender Reiz oder Schädigung vorhanden sein muß, kommt es darauf an, an welcher Stelle die Erkrankung sitzt. Ist der Angriffspunkt in der Nähe des Ganglion cervicale sup. und infer., so können klinisch die okulopupillären Symptome in Erscheinung treten, es fehlen jedoch irgendwelche Trigeminussymptome. Neben der trophischen Störung der Gewebe, die sich in Atrophie der Haut, des Unterhautzellgewebes und häufig auch Muskeln und Knochen äußert, weisen außer den oculopupillären Symptomen auch Änderung in der Schweißsekretion, Farbe, Temperatur, Pigmentierung, Alopecie auf den Sitz der Erkrankung im Sympathicusgebiet hin. In den Fällen, in denen sympathische Symptome ganz fehlen, liegt wohl der Angriffspunkt mehr peripher, und die H. ist dann häufig kombiniert mit Erscheinungen von seiten des Trigeminus, die wahrscheinlich durch eine gleichzeitige oder auch sekundäre Erkrankung des N. V hervorgerufen werden. Auf diese Weise läßt sich wohl auch die sog. Trigeminustheorie mit der sympathischen vereinigen. Die wesentlichen Symptome einer Beteiligung des Trigeminus sind Kaumuskelkrämpfe, Tic convulsif, Neuralgie und Druckpunkte des Nerv. V. Auffallend ist, daß in dem größeren Teil der Fälle nur das Trigeminusgebiet von der Atrophie befallen ist. Man muß wohl annehmen, daß die wahrscheinlich bestehenden trophischen Fasern den

Trigeminus in seinen ganzen Verzweigungen begleiten, worauf auch die häufig gefundene Kombination der Erkrankung zurückgeführt werden kann. Warum die Trophoneurose gerade im Gebiet der Nerv. V häufiger vorkommt, während man sie an anderen Stellen in umschriebener Weise ganz selten findet, bedarf noch der Aufklärung. Doch besteht die Wahrscheinlichkeit, daß die so häufigen Tonsillen- und Zahnerkrankungen dabei als Infektionsquelle die maßgebende Rolle spielen. Ob die so oft angeführten Traumen, die die -betreffende Gesichtsseite treffen, ätiologisch in Betracht kommen, ist sehr fraglich. Man hat nicht selten den Eindruck, daß die diesbezüglichen Angaben etwas gesucht sind.

Um zum Schluß nochmals auf den eingangs beschriebenen Fall zurückzukommen, so muß man nach dem Vorausgesagten den Schluß ziehen, daß es sich hier bei der unter dem Bild einer Hemiatrophia facialis verlaufenden Erkrankung lediglich um lokalisierte Hypoplasie der rechten Gesichtshälfte handelt. Dafür spricht neben der ganz bestimmt gemachten Erklärung des Patienten, daß seine Eltern ein langsames Zurückbleiben der einen Gesichtshälfte im Wachstum vom 6. Lebensjahr an bemerkt hatten, der Befund: die Erkrankung ging nicht von einem Punkt aus. Es fehlen jegliche Begleitsymptome einer H.: keinerlei Ausfallserscheinungen von seiten des Sympathicus, wie Pigmentierungen, Veränderung der Schweißsekretion usw., keine trigeminalen Erscheinungen. Das Zurückbleiben der einen Gesichtshälfte machte nach Angabe des Patienten Halt mit dem Zeitpunkt des Ausgewachsenseins, es soll im Gegenteil in den letzten Jahrzehnten etwas zurückgegangen sein. Besonders aber fehlt eine Atrophie der Haut, die ja unbedingt zum Bild der idiopathischen Hemiatrophie gehört. Es ist anzunehmen, daß dieser Fall von Hypoplaxie kongenital bedingt ist. Der Sitz der Schädigung muß, nachdem Zunge und Gaumenbogen beteiligt sind, zentral sein, vielleicht im periependymären Grau des Aquaeductus Sylvii und des 4. Ventrikels, wo die zentralen sympathischen Fasern verlaufen sollen.

Literatur.

Benutzte Literatur: *Eichhorst*, Spezielle Pathologie und Therapie 1894. — *Mohr* und *Staehelin*, Handbuch der inneren Medizin. Bd. 5. — *Mracek*, Handbuch der Hautkrankheiten 1902. — *Oppenheim*, Lehrbuch der Nervenkrankheiten 1908. — *Strümpell*, Spezielle Pathologie und Therapie 1897. — *Mehring*, Lehrbuch der inneren Medizin 1915. — *Müller, L. R.*, Das vegetative Nervensystem 1920. — Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1895—1911. — Dermatol. Wochenschr. 1913 bis 1920. — Dermatol. Zeitschr. 1909—1918. — Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1902—1921. — Dtsch. Zeitsch. f. Nervenheilk. 1897—1922. — Neurol. Zentralbl. 1897—1917.

(Aus der Dermatologischen Abteilung des Städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses in Berlin [Dirig. Arzt: Prof. Dr. *A. Buschke*].)

Über Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris et plantaris (Buschke-Fischer)[1].

Von

Dr. Ernst Sklarz,
Oberarzt der Abteilung.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. April 1923.)

Im 5. Heft der *Ikonographia dermatologica* vom Jahre 1910 beschrieben *Buschke* und *Fischer* bei einem 40jährigen Manne eine Affektion, der sie die Bezeichnung *Keratodermia maculosa symmetrica palmaris et plantaris* beilegten. Bei dem nervös stark belasteten Pat. fanden sich die Erscheinungen an den Handflächen und Fußsohlen. Sie bestanden etwa seit seinem 20. Lebensjahre und hatten ihm außer Druckgefühl beim Hantieren mit dem Gewehrkolben während seiner Militärzeit nie Beschwerden bereitet. Es handelte sich an den *Handflächen* um je etwa 200 hornige Efflorescenzen von rundlicher Form mit nicht sehr scharfer Begrenzung und 1—4 mm Durchmesser. Ihre Farbe war im allgemeinen opak gelblich-weiß. Bei einzelnen bemerkte man im Zentrum eine der nunmehr länglichen Form entsprechende, flache dellenförmige Einsenkung, die oft geradezu kraterförmig war, ohne jede Ansammlung von Hornmassen und ohne Erweiterung der Schweißdrüsengänge. Alle Efflorescenzen lagen in vollkommen normaler Haut und zeigten insbesondere keinen erythematösen Hof. Die Gebilde waren regellos angeordnet, wenn sich auch gelegentlich eine perlschnurartig angeordnete Reihe fand.

Auf den *Fußsohlen* waren 2 Arten von Efflorescenzen festzustellen, nämlich schwärzliche, das Hautniveau etwas überragende, 1—3 mm breite, bis 3 mm lange Körperchen, die von der normalen, umgebenden Haut durch eine feine Furche getrennt waren und sich teilweise herausheben ließen, teils auch festsaßen. Die 2. Art stellten flache Einsenkungen von etwa gleicher Größe dar, wie sie auch entstanden, wenn man jene erwähnten nicht festhaftenden bräunlich-schwarzen Körperchen entfernte.

Die Nägel der Hände und Füße wiesen keine Abweichung von der Norm auf, es bestand keine vermehrte Schweißabsonderung an den Händen und Füßen.

Histologisch zeigte sich zunächst das Fehlen jeglichen entzündlichen Infiltrats in der Cutis und jeglicher pathologischen Veränderung an den Schweißdrüsen. Der Prozeß war auf den epithelialen Anteil der Haut beschränkt, die Epithelschichten waren sämtlich verdickt, die Granulosaschicht im besonderen verbreitert und in der Gegend der Mitte der excidierten — kleinen— Efflorescenzen gegen die

[1]) Vortrag, gehalten auf dem 13. Deutschen Dermatologenkongreß, München 1923.

Hornschicht nicht so scharf, wie es normalerweise zu sehen ist, abgegrenzt. Nirgends zeigten sich Parakeratose oder abnorme Hornansammlungen, nirgends Hornkomedonen.

Bei der Ausführlichkeit und Gründlichkeit der differentialdiagnostischen Abgrenzung, die *Buschke* und *Fischer* beifügten, kann ich es mir versagen, darauf genauer einzugehen. Sie berücksichtigten den *Lichen ruber*, die *Darier*sche *Dermatose* ebenso wie die *Lues*, die *Porokeratosis Mibelli*, die *Porokeratosis papillomatosa Mantoux* und die Arbeiten von *Besnier*, *Hallopeau* und *Claisse*, *Beurmann* und *Gougerot*, *Balzer* und *Boyé*, *Balzer* und *Germain* usw.

Von Bedeutung für die vorliegende Frage sind dann die Arbeiten *Vörners* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **108**. 1911) über *Helodermia simplex et anularis* und *Brauers* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**. 1913), der der von ihm bei mehreren männlichen Personen in 2 Generationen beobachteten Dermatose den Namen „*Keratoma dissipatum hereditarium palmare et plantare*“ beilegte. *Brauer* trennt es von der Helodermie *Vörners* deswegen ab, weil diese nicht hereditär sei und sich unabhängig vom Lebensalter an den Hohlhänden und Handrücken ebenso wie an den Fingern entwickele, wobei die Knötchen entweder stationär blieben, abheilten oder durch peripherisches Wachstum, Vergrößerung und Abflachung der Dellen zu ringförmigen Efflorescenzen auswuchsen.

Von der *Buschke-Fischer*schen Keratodermie unterscheide sich sein hereditäres Keratom nur durch wenige und, wie es scheine, unwesentliche Eigenschaften, so daß *Brauer* selbst angibt, er glaube, daß der *Buschke-Fischer*sche Fall ebenso wie die von *Emery*, *Gaston*, *Nicolau*, *Samberger* u. a. in die gleiche Gruppe wie seine Fälle gehörten.

Schalten wir für unsere Betrachtung noch die Fälle von diffusem Keratom aus, so bleiben aus jüngster Zeit nur noch wenige Beobachtungen.

Callomon stellte auf der 3. Tagung mitteldeutscher Dermatologen in *Halle* am 22. I. 1922 eine *symmetrisch lokalisierte Keratodermie der Handteller und Fußsohlen* bei einem sonst gesunden 48jährigen Manne vor[1]). Die Primärefflorescenzen stellten kleine, transparente, intradermale Hornknötchen dar, die sich zu gelblichen, warzigen Erhebungen und — besonders an den Zehenballen, Fersen und Fingerballen — zu diffusen Hornplatten vergrößerten, welche auf Druck schmerzhaft waren. Die Einzelknötchen neigten zu Dellenbildung, keine Nagelveränderungen, keine Heredität.

Callomon setzte seinen Fall in Parallele zu dem von *Buschke* und *Fischer* beschriebenen, wie es *Galewsky* mit einem ähnlichen bereits auf dem 12. Deutschen Dermatologenkongreß getan hatte. Hatte *Callomon* seinen Pat. wie die übrigen Autoren bis zum Zeitpunkt der Publikation nur kurze Zeit unter Beobachtung gehabt, so konnte *Galewsky* darauf hinweisen, daß sein Kranker ihm seit etwa 10 Jahren bekannt war. Hatte das Leiden des *Callomon*schen Pat. seit 6 Jahren bestanden, so lag der Ursprung der Affektion des *Galewsky*schen Pat., der 70 Jahre alt war, 25 Jahre zurück. Anfangs hatten die Hornknötchen, die sich in 2—5 mm Größe zu etwa 100 an jeder Handfläche gefunden hatten, durchaus dem Typus der von *Buschke* und *Fischer* beschriebenen entsprochen, nach 10 Jahren fand sich eine allgemeine symmetrische Keratodermie mit einzeln aufsitzenden hühner-

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Inzwischen im Archiv f. Dermatol. u. Syphilis **143**, 1/2. 1923 erschienen.

augenähnlichen Gebilden. Die ganze Handfläche bis zu den Fingerspitzen war derb verhornt, uneben und von vereinzelten tieferen Furchen durchzogen. Die Hornfläche war gegen ihre Umgebung scharf abgesetzt und bis auf kleinere rötliche Fleckchen an der Peripherie frei von entzündlichem, erythematösem Hof. Auf der Fläche saßen die den früheren Efflorescenzen entsprechenden, hühneraugenähnlichen farblosen, leicht gelblichen Knötchen, von denen einige von einem erythematösen Hof umgeben waren. Der Befund an den Fußsohlen war relativ gering.

Einen Fall von *Keratoma hereditarium dissipatum palmare et plantare* stellte *Junghanns* auf der 9. Tagung der Nordwestdeutschen Dermatologen-Vereinigung am 27. XI. 1921 in *Kiel* vor. Es bestand seit 20 Jahren, war zuletzt stationär geblieben und fand sich bei den männlichen Gliedern der Familie in der 3. Generation.

Oppenheim demonstrierte in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft vom 4. V. 1922 eine 30jährige Magd, die an beiden Handtellern und Fußsohlen unregelmäßig verstreut stecknadelkopf- bis linsengroße flache, meist zentral gedellte, gelbliche, harte Papeln zeigte, die man besser fühlte als sah. Entzündungserscheinungen waren nirgends nachweisbar. Während einige Efflorescenzen während der Beobachtungsdauer verschwanden, entstanden an anderen Stellen neue, wieder andere bildeten Dellen aus. *Oppenheim* wies darauf hin, daß auch *Lipschütz* einen ähnlichen Fall vorgestellt habe, und daß *Kreibich* und *Wagner* derartige Krankheitsbilder mit innersekretorischen Störungen in Zusammenhang gebracht hätten. Ein solcher sei auch bei seiner Pat. möglich, da diese seit 7 Monaten nicht menstruiert sei und neben Stigmata von Hysterie Dermographismus und Urticaria recidivans aufweise. In der Diskussion erwähnte *Arzt*, daß er selbst einen gleichen Fall sehen konnte, bei dem auch die Füße der Pat. befallen gewesen seien. Die Mutter der Kranken habe zudem dieselbe Affektion aufgewiesen. Auch *Riehl* hat eine derartige Beobachtung gemacht.

Schließlich gab *Brann* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**, Heft 2) einen Beitrag zur Frage des *Keratoma palmare et plantare hereditarium* (*Keratoma dissipatum Brauer*). Die Verhornungsanomalie fand sich in 3 Generationen, in der 1. beim Vater, in der 2. bei einem Sohn und in der 3. bei 2 Töchtern. *Klinisch* handelte es sich um Efflorescenzen, die den oben beschriebenen einzelnen, gedellten Knötchen entsprachen, *histologisch* fanden sich Hyperkeratose, die in der Mitte der Efflorescenz am stärksten in Erscheinung trat, eine unscharfe Abgrenzung des Stratum granulosum gegen das Stratum corneum am tiefsten Punkt der Delle und verlängerte Retezapfen, die die Efflorescenz „krebsscherenartig" umfaßten. Eine Parakeratose wie sie *Brauer* beobachtet hatte, mit dessen Fall die Heredität und Familiarität besondere Ähnlichkeit schafften, konnte *Brauer* analog auch dem *Buschke-Fischer*schen Falle nicht feststellen, ja er berichtet, daß er nach Durchsicht der ihm von *Brauer* zur Verfügung gestellten histologischen Präparate — wie auch nunmehr *Brauer* selbst — der Ansicht sei, daß die von diesem in der Hornschicht gesehenen Kerne von Farbniederschlägen vorgetäuscht worden seien, so daß das histologische Bild seiner Fälle außerordentlich dem *Buschke-Fischer*schen ähnele.

Eine frappante Ähnlichkeit aber weisen seine Fälle (über einen fünften berichtet *Brann* in einem Nachtrag bei der Korrektur) mit einem Falle auf, den ich selber als *Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris* (*Buschke-Fischer*) in der Sitzung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft vom 12. XII. 1922 vorstellen konnte, eine Ähnlichkeit, die bei Gegenüberstellung der Abb. 1 mit dem 1. Bilde *Brauns* schon makroskopisch geradezu verblüffend erscheint.

Es handelt sich um die 28jährige Arbeiterin L. B. (8430/1922), die wegen Lues latens und Scabies auf die dermatologische Abteilung (Prof. *Buschke*) des *Rudolf Virchow-Krankenhauses* in *Berlin* aufgenommen worden war. Sie hat als Kind Masern, Scharlach und Diphtherie, vor 4 Jahren eine Lungenentzündung überstanden. Im Jahre 1921 hat sie sich mit Lues infiziert und deswegen bisher 2 Kuren durchgemacht. Erwähnenswert erscheint, daß die ersten Menses erst mit 17 Jahren eingetreten sind und sich seitdem stets unregelmäßig und unter Schmerzen eingestellt haben.

Abb. 1.

Bis auf die bestehende Scabies und die gleich zu beschreibende Affektion, die Keratodermie, weist der körperliche Befund der Pat. keine Abweichungen von der Norm auf. Das Leiden ist angeblich sonst nicht in ihrer Familie vorgekommen, es hat ihr selbst keine besonderen Beschwerden gemacht, insbesondere hat es nie gejuckt und ist nie mit entzündlichen Erscheinungen einhergegangen. Nur bei festem Zufassen empfindet sie ein leicht störendes Gefühl, hauptsächlich wenn die Knötchen etwas größer geworden seien, wobei sie sie dann stets mit der Schere zurückgeschnitten habe. Es besteht keine Hyperhidrosis der Hände, die Nägel sind normal gebildet.

Die Dermatose bestehe seit frühester Kindheit und zeigt sich in zahlreichen (etwa 60 auf jeder Handfläche), im Durchschnitt ungefähr stecknadelkopfgroßen, gelblich bis weißlich schimmernden Efflorescenzen, die ohne besondere Anordnung über beide Handflächen verteilt sind und sich zum Teil auch auf den Beugeseiten der Finger finden. Ein großer Teil von ihnen trägt in seiner Mitte eine kleine rundliche bis ovale kraterförmige Delle. Hornpfröpfe oder Schuppenbildung lassen sich nirgends feststellen, desgleichen nirgends entzündliche Rötungen oder erythematöse Höfe. Die Fußsohlen sind nicht befallen, wie überhaupt der ganze übrige Körper keine derartigen Efflorescenzen aufweist.

Ebenso groß wie die klinische ist die *histologische* Ähnlichkeit mit dem von *Brauer* und *Brann* erhobenen Befunde. Es wurde genügend tief eine Knötchengruppe aus der linken Vola manus excidiert und in Serienschnitten mit Hämatoxylin-Eosin, Elastica- und *van Gieson*-Färbung untersucht.

Abb. 2 stellt ein Mikrophotogramm eines Hämatoxylin-Eosin-Präparats, Abb. 3 ein solches eines auch *van Gieson* gefärbten Schnittes dar[1]).

[1]) Für die Anfertigung der Mikrophotogramme bin ich dem Prosektor des Pathologischen Instituts des Rudolf Virchow-Krankenhauses, Herrn Dr. *Christeller*, zu Dank verpflichtet, den ich ihm auch an dieser Stelle abstatte.



Abb. 2. Zeiss-Obj. A., Abbé zweilinsig, ohne Okular, Grünfilter, Vergr. 46 : 1.



Abb. 3. Obj. A, Abbé zweilinsig, Proj.-Okular 2, Grünfilter, Vergr. 65 : 1.

Die *Hornschicht* ist im Bereich der Efflorescenz enorm verbreitert und weist im Gebiet der Delle eine leichte Einsenkung auf. In parallelen Lamellen ziehen sich ihre einzelnen Teile hin. Das *Stratum lucidum* ist ebenfalls verbreitert und hebt sich — hauptsächlich im Bereich der Dellen — durch seine blassere Färbung viel deutlicher als normal heraus. Außerordentlich scharf markiert sich dann die Delle am Übergang an den tieferen Lagen des Epithels. Das *Stratum granulosum* ist verbreitert und an manchen Stellen in der Mitte der Delle nicht so scharf wie gewöhnlich gegen das Stratum lucidum abgesetzt. Während das *Rete Malpighi* im allgemeinen verbreitert ist, erscheint es im Bereich der Delle von außen her zusammengedrückt, seine Zellen sind wohlgeformt, gut färbbar und weisen keine degenerativen Erscheinungen an dieser Stelle auf. Hier sind auch die Retezapfen nicht so gleichmäßig gegen die Cutis vorgestreckt; es erscheint vielmehr mancherorts eine Einebnung ihrer Niveauunterschiede Platz zu greifen. Diese fällt um so mehr auf, als die Retezapfen neben den Knötchen verlängert erscheinen und sich wie gekrümmte Finger, die den dazwischenliegenden Teil herausheben wollen, gegen und unter diesen vorwölben, ein Vergleich, der die Verhältnisse besser als der der Krebsscheren wiederzugeben scheint. In diesen verlängerten Retezapfen sieht ein Teil der Zellen gequollen aus. Besonders in den *van Gieson*-Schnitten zeigen sich in den einzelnen Stachelzellen Vakuolen, in denen der gut gefärbte Zellkern sich außerordentlich plastisch heraushebt. Andererseits zeigen sich ähnliche Bilder in den Basalzellen gerade im Bereich des tiefsten Punktes der Dellen. Bisweilen erscheint der Zellkern in solchen vakuolisierten Zellen auch an die Wand der Zelle gedrückt oder liegt ihrer Wand oder der Vakuole als halbmondförmiges Gebilde an. An den *Schweißdrüsen* ist kein pathologischer Befund, weder an den Knäueln noch an den Ausführungsgängen, zu erkennen. Insbesondere liegen keine Anhaltspunkte vor, aus denen man schließen könnte, daß der ganze Prozeß von ihnen seinen Ausgang nehme. Sie sind sogar in auffällig geringer Zahl im Bereich des Knötchens und der Delle anzutreffen, während man sehr oft eine solche Einsenkung von Schweißdrüsenausführungsgängen wie eingefaßt sehen kann. Die *elastischen Fasern* weisen normale Verhältnisse auf. *Weder in die Epidermis noch in der Subcutis oder Cutis findet sich die geringste Spur entzündlicher Veränderung*, lassen sich Infiltrate oder Gefäßanomalien nachweisen.

Bei der Sicherheit der Diagnose glaube ich an dieser Stelle auf differentialdiagnostische Erörterungen verzichten zu dürfen, für die dieselben Momente wie die von *Buschke* und *Fischer* erwähnten in Frage kommen.

Brann hat selber schon darauf hingewiesen, daß seine Fälle eng mit denen *Brauers* und *Buschkes* und *Fischers* zusammengehören. Es ist wahrscheinlich, daß auch die *Vörner*schen Fälle sich zwanglos in dieselbe Gruppe einreihen lassen dürften, wenn sie auch die einzigen sind, die im histologischen Präparat entzündliche Erscheinungen darboten. Freilich kann man ja nicht mit Sicherheit beurteilen, ob diese bei der Ausdehnung der Keratodermie durch häufige Traumen sekundär hervorgerufen worden sind und nicht zum reinen Bilde gehören. Für die Nomenklatur derartiger Affektionen jedenfalls erschiene die Zusammenfassung unter einem einheitlichen Namen von wesentlicher Bedeutung. Sie würde, wenn sie auch bei neuen Fällen strikt durchgeführt würde, sehr zur Erleichterung der Orientierung über das interessante Gebiet dieser essentiellen Hyperkeratosen beitragen. Solange man das tiefere bio-

logische Geschehen nicht kennt, nichts weiß über Ätiologie und Auslösung, so lange dürfte uns auch der Umstand, daß ein Teil der beschriebenen Fälle sich durch Heredität und Familiarität auszeichnet, nicht von einer Zusammenfassung unter einen einheitlichen Begriff abhalten, kann man ja doch auch nicht wissen, ob nicht doch spätere Generationen der jeweils beschriebenen Patienten dieselbe Affektion aufweisen werden. Wesentlich ist ja die Namengebung, solange eben die letzten Gründe für das Entstehen der Keratodermie noch völlig in Dunkel gehüllt sind, nur für die klinische Eingruppierung. Daran ändert nichts die Tatsache, daß bei manchen Fällen nervöse Stigmata oder Zeichen von seiten des vegetativen Nervensystems usw. eine endokrine Störung nahelegen. Auch *Galewsky* hat schon betont, daß alle bis zu seinem in Frage kommenden Fälle dieselbe Affektion mit verschiedenen Variationen darzustellen scheinen, daß sich die Bilder, unter denen sie erscheint, doch im allgemeinen so ähneln, daß man sie insgesamt in eine Gruppe, nämlich in die Gruppe des symmetrischen Keratodermien, einordnen könne, und daß er glaube, daß für alle diese Fälle der Name, den *Buschke* und *Fischer* vorgeschlagen haben, *Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris et plantaris* der richtigere sei, wie diese Bezeichnung ja auch von *Oppenheim*, *Lipschütz* u. a. angenommen worden ist.

Eine solche Vereinheitlichung würde für die Dermatologie nur vorteilhaft sein. Die Diagnose und die Orientierung auf dem Gebiet der symmetrischen Keratodermien würden erleichtert, wenn man fortan auf Bezeichnungen, wie Helodermia simplex und Keratoma dissipatum hereditarium palmare et plantare, verzichten würde und die noch etwa bekannt werdenden Fälle solcher symmetrischen Keratodermien als *Keratodermia maculosa symmetrica disseminata palmaris et plantaris* führen würde[1]).

---

[1]) *Anmerkung bei der 2. Korrektur:* Neuerdings hat auch *Lieberthal* (Arch. of dermatol. a. syphilol. 7, Nr. 1, 1923) einen hierhergehörigen Fall unter der Bezeichnung Keratosis punctata veröffentlicht.

Die Wirkung des Neosalvarsans auf das Serum und die geformten Elemente des Blutes in vitro.

Von
Dr. L. W. Kritschewsky.

(Aus dem Bakteriologischen Institute der Reichsmedizinischen Hochschule und dem Laboratorium des „Anilin-Trest" [Direktor: Professor *I. L. Kritschewsky*, Moskau].)

(Eingegangen am 13. Mai 1923.)

Herr Prof. *I. L. Kritschewsky* hat in seinen Arbeiten[1]) festgestellt, daß Salvarsan (sei es in alkalischer oder saurer Lösung) die Fähigkeit besitzt, 1. den Dispersionsgrad der Blutkolloide in vitro zu vermindern (schon bei Anwesenheit von nur 0,0001 g Salvarsans tritt bei Überschichtung mit Serum das Präcipitationsphänomen ein) und 2. die Tiererythrocyten zu agglutinieren, wobei die letztere Fähigkeit sehr groß ist (in alkalischer Lösung genügen 0,00002 g, in saurer sogar schon 0,00001 g); er hat ferner bewiesen, daß die toxische Wirkung des Salvarsans ausschließlich von der physikalisch-chemischen Aktivität des Präparates abhängt (denn wenn man dem Salvarsan diese Aktivität entzieht, entzieht man ihm gleichzeitig seine Toxizität); auf Grund seiner Versuchsresultate glaubt *K.* alle anderen Theorien über die Pathogenese der Salvarsanintoxikation und damit auch jene, welche die Toxizität auf den Gehalt an Arsen beziehen, verwerfen zu müssen.

Meine Aufgabe war es, die physikalisch-chemische Aktivität des *Neosalvarsans* zu studieren. Die Methodik der Untersuchung war dieselbe wie beim Altsalvarsan. Um das Präcipitationsphänomen zu untersuchen, wurde zu je 1 ccm Neosalvarsanlösung in fallender Verdünnung je 0,2 ccm menschlichen Serums zugegeben (die Resultate sind in Tab. I enthalten); um die Wirkung des Neosalvarsans auf die geformten Blutelemente (Hämagglutination) zu untersuchen, wurde dieselbe Reihe

---

[1]) *I. L. Kritschewsky*, Über die Wirkung des Salvarsans auf das Serum von Tieren und auf die Formelemente des Blutes in vitro. Biochem. Zeitschr. **126**. — Derselbe, Über die Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und des Todes bei der Anwendung des Salvarsans. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, 32. 1923; Wratschebnoje Delo 1921. — Derselbe, Die Neutralisation der toxischen Eigenschaften des Salvarsans in vitro und in vivo. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, 46. 1923; Wratschebnoje Obozrenije 1921, Nr. 6. — Derselbe und *K. A. von Friede*, Die pathologische Anatomie der Salvarsanvergiftung in Verbindung mit deren Pathogenese. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**, 60. 1923.

von Neosalvarsanverdünnungen mit 0,2 ccm einer 5 proz. Aufschwemmung von gewaschenen Hammelerythrocyten in 0,85% NaCl im Thermostat 1 Stunde bei 37° gehalten (siehe Tab. II).

Ich habe, wie aus der Tab. I und II ersichtlich ist, folgende Tatsachen konstatiert: Jene Präparatserien, welche maximale physikalisch-chemische Aktivität besitzen, geben das Präcipitationsphänomen mit

Tabelle I. Präcipitationsreaktion.

Novarsolan des „Anilin-Trest" Serie	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 500	1 : 1000	1 : 2000	1 : 3000	1 : 4000	1 : 5000	1 : 6000	1 : 7000	1 : 8000	1 : 9000	1 : 10 000	1 : 20 000
488	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
522	—	—	—	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
540	—	—	—	—	+	+	∓	—	—	—	—	—	—	—	—	—
531	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	∓	—	—	—	—	—
542	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
533 a	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
502	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	[illegible]	—	—	—	—	—
534	—	—	—	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
520	—	—	—	—	+	+	+	+	+	[illegible]	—	—	—	—	—	—
560	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
541	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
415	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
388	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
389	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
387	+	[illegible]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
420	+	+	+	[illegible]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
442	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
414	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
464	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
419	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Novarsol des „Pharmatrest" Serie																
375	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
391	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
372	+	+	+	+	+	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—
403	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
366	+	+	+	∓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Neo nicht unter 0,0002 g, und Hämagglutination nicht unter 0,0005 g; also, wenn man die Präcipitationsfähigkeit mißt, ist die physikalisch-chemische Aktivität des Neosalvarsans zweimal niedriger als die des Altsalvarsans; wenn man die Agglutinationsfähigkeit mißt, ist die letztere 25—50 mal niedriger. Und, weil als genaueste Auswertungsmethode der physikalisch-chemischen Aktivität die Agglutinationsfähigkeit dient, muß man die physikalisch-chemische Aktivität des Neosalvarsans 25—50 mal niedriger einschätzen als die des Altsalvarsans.

Sehr viele Serien des Neosalvarsans zeigen außerordentlich scharf das Optimumphänomen, hauptsächlich bei der Präcipitationsreaktion; dagegen äußert es sich bei Altsalvarsan niemals in der Präcipitationsreaktion, es kommt nur in der Agglutinationsfähigkeit des Präparates zur Geltung, wobei sich das Vorhandensein des Optimums auch nur in geringem Grade äußert.

Tabelle II. Hämagglutinationsreaktion.

Novarsolan des „Anilin-Trest“ Serie	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 500	1 : 1000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000
488	—	—	—	—	—	—	—	—	—
522	—	—	—	—	—	—	—	—	—
540	—	—	+	+	+	+	—	—	—
531	—	—	—	—	—	—	—	—	—
542	—	—	—	—	—	—	—	—	—
533 a	—	—	—	—	—	—	—	—	—
502	—	—	—	—	—	—	—	—	—
534	—	—	—	—	—	—	+	+	+
520	—	—	—	—	—	—	—	—	—
560	—	—	—	—	—	—	—	—	—
541	—	—	—	—	—	—	—	—	—
415	+	+	+	+	—	—	—	—	—
388	—	—	—	—	—	—	—	—	—
389	—	—	—	—	—	—	—	—	—
387	+	+	+	+	+	+	+	+	+
420	+	+	+	+	+	+	+	+	+
442	+	+	+	+	+	+	+	+	+
414	+	+	—	—	—	—	—	—	—
364	+	+	+	+	+	+	+	+	+
419	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Novarsol des „Pharmatrest“ Serie									
375	—	[illegible]	+	[illegible]	—	—	—	—	—
391	—	+	+	+	+	+	+	+	—
372	—	+	+	+	+	+	+	—	—
403	+	+	+	+	+	+	+	+	+
366	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Neosalvarsan kann, was man niemals bei Altsalvarsan beobachtet, Präcipitationsfähigkeit besitzen bei fehlender Agglutinationsfähigkeit und umgekehrt; auch gibt es, was man gleichfalls niemals bei Altsalvarsan beobachtet, Präparatserien, bei welchen die physikalisch-chemische Aktivität ganz fehlt, die also weder Präcipitation noch Agglutination zeigen.

Verschiedene Serien des Neosalvarsans unterscheiden sich sehr oft und in einem *scharf* ausgeprägten Grade bezüglich ihrer physikalisch-

chemischen Aktivität voneinander, was bei Altsalvarsan niemals vorkommt. Ungeachtet des hohen Gehalts an As (20—21%) in den Präparaten der Firma „Anilin-Trest" besitzen die letzteren dieselbe physikalisch-chemische Aktivität, wie die Präparate der Firma „Pharmatrest", welche bedeutend weniger As (12—15%) enthalten.

Die letztere Tatsache scheint sehr wichtig, weil bei gleicher Wirksamkeit die geringere Toxizität eine Berechtigung zur Fabrikation von Neosalvarsan mit einem so niedrigen As-Gehalte geben würde. Die Toxizität hängt eben nicht vom As-Gehalt, sondern wie *I. L. Kritschewsky* seinerzeit bewiesen hat, von dem größeren oder kleineren Grade seiner physikalisch-chemischen Aktivität ab; andernteils folgt aus den hier beigebrachten Tatsachen (Tab. I und II), daß die Verminderung des Gehaltes an As keinen Einfluß auf die Reduzierung der physikalisch-chemischen Aktivität des Neosalvarsans hat. Da nun außerdem *Kritschewsky* und *Brussin*[1]) festgestellt haben, daß mit der Vergrößerung der Quantität des eingeführten Arsens die therapeutische Kraft des Präparates wächst, so erreichen wir bei Anwendung eines Präparates mit kleinem As-Gehalte zwar keine Toxizitätsverminderung, wohl aber geben wir den Kranken ein in therapeutischer Hinsicht minderwertiges Salvarsan. Die Verantwortlichkeit wird um so größer, als die Klinik nicht imstande ist, diese Tatsache zu bemerken — und nur ein sehr schwieriger biologischer Versuch (auf salvarsanfeste Rassen) die volle Gefährlichkeit der Anwendung eines solchen Präparates beleuchtet.

Falls *Kritschewskys* Theorie der Pathogenese der postsalvarsanischen Erscheinungen sich als richtig erweist, wäre a priori, in Anbetracht der geringeren physikalisch-chemischen Aktivität des Neosalvarsans, auch eine kleinere Zahl von nachsalvarsanischen Erkrankungen und Todesfällen nach Neosalvarsan zu erwarten; und in der Tat, die Statistik[2]) bestätigt dies: Bei Behandlung mit den sämtlichen Salvarsanpräparaten (Alt-, Natrium-, Neosalvarsan) stellt sich die Häufigkeit des Exitus letalis durchschnittlich auf 1: 13 815; bei der Behandlung ausschließlich mit Neosalvarsan auf 1: 162 800. Auch die postsalvarsanischen Erkrankungen sind bei der Behandlung mit Neosalvarsan allein seltener; so fanden sich Fälle von Icterus notifiziert bei Altsalvarsan 1: 2000, bei Neosalvarsan 1: 6000.

[1]) *I. L. Kritschewsky* und *A. M. Brussin*, Zur Revision der Lehre von der Organotropie und Parasitotropie des Salvarsans. Diese Arbeit ist im Druck und erscheint in „Die Prophylakt. Medizin" 1923 und „Zeitschr. f. Immunitätsforschung."

[2]) *Meyrowsky*, Die Ergebnisse der Kölner Salvarsanstatistik. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 11, S. 299.

Untersuchungen an Kulturspirochäten.

Von

Dr. med. et phil. **Edmund Hofmann,**

Privatdozent für Dermatologie.

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie in Berlin-Dahlem [Direktor: Geh. Medizinalrat Professor Dr. *August von Wassermann*] und der Universitätsklinik für Hautkrankheiten in Bonn [Direktor: Prof. Dr. *Erich Hoffmann*].)

Mit 24 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Januar 1923.)

Einleitung (S. 306).
Material und Methode (S. 309).
I. Teil.
Die Variationsbreite der Gewebs- und Kulturspirochäten (S. 310).
Die Messungen an Spirochäten (S. 314).
Entwicklung der Spirochäten in der Einzelkultur auf festem Nährboden (S. 316).
Längenmessungen in flüssigen Nährböden (S. 321).
Windungszahl und Länge der Teilungsglieder (S. 326).
Dickenmessungen an Kulturspirochäten (S. 328).
II. Teil.
Die Bewegung der Kulturspirochäten (S. 332).
Die Bewegungsorganelle (S. 342).
III. Teil.
Lebensfähigkeit der Kulturspirochäten außerhalb der Kultur und die Temperaturempfindlichkeit der Spirochäten (S. 351).
Schlußsätze (S. 356).
Literaturverzeichnis (S. 359).

Die Entdeckung der Spirochaeta pallida durch *Schaudinn* und *Hoffmann* hat das Interesse weitester wissenschaftlicher Kreise an jener kleinen Mikroorganismengruppe in ungeahntem Maße wachgerufen, deren erster Repräsentant etwa 70 Jahre vorher von *Ehrenberg*[12]) [13]) Spirochaeta plicatilis genannt wurde. Das Interesse eines großen Teiles der Forscher richtete sich zunächst auf die wichtigsten praktischen Kenntnisse, auf die Beziehung des Syphiliserregers zu seinem Wirt und auf die ursächliche Bedeutung des neu beschriebenen Lebewesens für die Syphilis. Seit Jahren schon ist der Kreis geschlossen, und die *Koch*schen Postulate für den Erreger einer Krankheit erfüllt: Die Reinkultur, die zuerst so große Schwierigkeiten machte, knüpft sich an die Namen: *Schereschewsky, Sowade, Mühlens, W. H. Hoffmann, Arnheim, Noguchi* u. a.; und die Tierpathogenität der Spirochaeta pallida selbst wie auch ihrer gezüchteten Form ist ebenfalls erwiesener Bestandteil der Wissenschaft geworden.

Die Beschäftigung mit den Syphilisspirochäten führte in schneller Folge zur Entdeckung einer großen Zahl pathogener oder saprophytärer Organismen, welche der gleichen Gruppe angehören und ganz besonders das systematische Bedürfnis

der Forscher angeregt haben. Die Aufgabe, Systematik zu treiben, Arten und Gattung voneinander abzugrenzen, ist ganz besonders schwierig und unfruchtbar, wenn es sich um Organismen handelt, deren konstante Eigenschaften kaum bekannt sind, und deren Morphologie infolge Kleinheit der Organe doch noch recht wenig geklärt ist. Schon bei großen und bekannten Lebewesen stößt die Abgrenzung einer Art auf oft ungeahnte Schwierigkeiten und die Untersuchung von Lokalisationsvarietäten führt, wie an vielen Beispielen aus dem Tier- und Pflanzenreich gezeigt werden kann, leicht zur Aufstellung ganzer Reihen, deren einzelne Glieder nur wenig Unterschiede aufweisen, während die Endformen der Reihe soweit voneinander unterschieden sind, daß sie ohne Zwischenglieder als vollkommen verschiedene Arten angesehen werden könnten.

Der Mangel an geeigneten Kriterien für den Gattungs-, Art- und Varietätsbegriff sowohl, wie die Meinungsverschiedenheiten über systematische Zugehörigkeit der ganzen Gruppe führte zu einer äußerst komplizierten Nomenklatur, indem der eine Autor Formen zusammenfaßte, die der andere trennen zu müssen glaubte, und der eine in der Auffassung der Spirochäten als Protozoen auf Grund der Prioritätsregel Namen ablehnen mußte, welche der an der pflanzlichen Natur des Syphiliserregers festhaltende Forscher als zu Recht bestehend anerkannte. Diese komplizierten Verhältnisse der Namengebung sind bei *Gross*[26]) und in der amerikanischen Literatur von *Pfender*[92]) dargestellt. Hier soll nun ohne irgendwelches Urteil über die Verwandtschaft des Lueserregers zur Spirochaeta plicatilis Ehrenberg der *Schaudinn-Hoffmann*sche Organismus als Spirochaeta pallida bezeichnet sein. Die Frage, ob Tier oder Pflanze, ist heute so wenig wie früher gelöst, vielmehr liegen Beobachtungen vor, welche ganz für die pflanzliche Natur sprechen und andere wieder, die die Spirochäte doch von den Bakterien trennen. Im ganzen werden wir das Bedürfnis nach systematischer Einordnung am besten erfüllen, wenn wir mit *E. Hoffmann* den Spirochätoideen einen Platz zwischen Protozoen und Protophyten, tierischen und pflanzlichen Einzellern, anweisen, wobei nicht unerwähnt gelassen werden soll, daß eine abweichende Auffassung (*Gross*) die Spirochäten als Mehrzeller und als Verwandte der Cyanophyceen betrachtet.

Sofern dem praktischen Syphilidologen die Beschäftigung mit diesen hier skizzierten rein naturwissenschaftlichen und theoretischen Dingen auch liegen mag, ein Punkt der Systematik ist doch von großer Wichtigkeit für ihn, und das ist die Umgrenzung der Art. Diese möglichst scharfe Umgrenzung ist ein dringendes Erfordernis, wenn es gilt, aus einer verdächtigen Efflorescenz mikroskopisch die schwerwiegende Diagnose Syphilis zu stellen. Darum richtete sich ganz besonders in den ersten Jahren nach der Entdeckung eine Anzahl von Untersuchungen auf dies Problem. Auf die große einschlägige Literatur wird später noch näher einzugehen sein.

Die *Schaudinn*sche Auffassung der Spirale der Pallida als präformiert und seine Ansicht von der geringen Variationsbreite seines neuen Organismus erwies sich als wohl begründet und fruchtbar für die praktische Abgrenzung der Luesspirochäte von den ähnlichen Formen syphilitischer oder nicht syphilitischer Efflorescenzen. Praktisch besteht diese Ansicht ja auch heute noch vollkommen zu Recht, denn die genaue Kenntnis der Pallida läßt leicht jene Saprophyten diagnostisch ausschließen, die so massenhaft als unwichtige Begleiter der pathogenen Pallida vorkommen. Und für die Praxis der Untersuchung auf Pallidae hat sich die *Hoffmannsche Regel*[38]) als zweckmäßiges und notwendiges Rüstzeug erwiesen, die Regel nämlich, nur dann die Diagnose Syphilis zu stellen, wenn das zu untersuchende Präparat nur ganz typische Pallidaformen aufweist, und frei ist von allen Beimengungen anderer Spirochäten. Auf diese Weise und auf Grund geeigneter und sachkundiger Entnahme des Materials werden nicht nur Fehl-

diagnosen durch ähnlich aussehende andere Spirochätenarten ausgeschaltet, sondern es wird zugleich erreicht, daß Pallidae, die aus irgendeinem Grunde, z. B. infolge irgendwelcher Degeneration, veränderte Gestalt angenommen haben, ebenfalls eliminiert sind, wenn die Diagnose gestellt wird. Gerade die Möglichkeit des Vorhandenseins solcher nicht mehr typischer Formen und ihre direkte Beobachtung im Präparat legt die Beschäftigung mit dem Reichtum an Formen nahe, den geeignete Milieuveränderungen zur Entstehung bringen. Und ganz besonders war es die Kultivierung der Spirochäte, welche recht abweichende Gestaltsveränderungen der Pallida zu unserer Kenntnis gelangen ließ.

Wenn man ergründen will, welches denn nun für die Spirochaeta pallida die wirklich konstanten Charakteristica sind, ist es notwendig zu untersuchen, nicht nur wie die Luesspirochäte sich im tierischen Organismus verhält, sondern auch, wie sie sich entwickelt und gestaltet, wenn man ihr künstliche Wachstumsbedingungen stellt und diese Bedingungen in verschiedener Weise variiert. Diese Untersuchungen mußten an einem möglichst umfangreichen Material gemacht werden, damit die vergleichenden Einzelbeobachtungen zo zahlreich wie möglich waren, und nicht nur einige wenige Kulturen untersucht werden mußten. Darum begrüßte ich die sich bietende Gelegenheit, das wohl seinerzeit einzigartig umfangreiche Kulturmaterial des Kaiser Wilhelm-Institutes für experimentelle Therapie zu untersuchen, mit ganz besondererFreude, denn nur so war es möglich, Formen zu sehen, die unter verschiedenen ganz bestimmten Bedingungen aufgewachsen waren und vor allem auch deren Alter und Herkunft bekannt war.

Die immerhin nur kurze Zeit, die mir für meine Arbeiten am Institut zur Verfügung stand, machte eine Auswahl unter den Fragen notwendig, die ich gern in Angriff genommen hätte. So mußte das so interessante und umstrittene Gebiet der Vermehrung der Spirochäten zunächst zurücktreten, wenn auch viele Einzelbeobachtungen darüber gemacht werden konnten; denn mit der Beschreibung des Teilungsvorganges ist ja das Kapitel Fortpflanzung noch lange nicht erschöpft, seit immer wieder Meinungen auftauchen, die mit Bestimmtheit irgendwie gestaltete vegetative Vermehrungsarten bekräftigen. Die Schwierigkeiten, diese mannigfachen Gebilde als Organe, die zur Fortpflanzung in Beziehung stehen, zu *beweisen* und ihre generative Bedeutung nicht nur *intuitiv zu behaupten*, sind außerordentlich groß. Diese Probleme seien daher späterer Untersuchung vorbehalten.

Zunächst habe ich an dem vorhandenen Material das Wachstum der Spirochäten in den Kulturen von Tag zu Tag verfolgt, und zwar schien mir von Wichtigkeit, nicht nur allgemeine Beschreibungen und Gesamteindrücke über das verschiedene Aussehen zu geben, sondern nach Möglichkeit Größenunterschiede statistisch zu erfassen. Dann wurden Vergleichsbeobachtungen angestellt über Aussehen und Maße von Spirochäten, die unter verschiedenen Kulturbedingungen gezüchtet waren und oft auch im Alter wesentlich differierten; und schließlich möglichst genau Länge, Breite und Aufwindungsart verschiedener Formen miteinander verglichen. Damit wurde nach statistischer Methode ein Weg

gewiesen, um die viel umstrittene Frage der Spirochätenstämme auf morphologischer Grundlage wenigstens einmal in Angriff zu nehmen.

Material und Methode.

Die Kulturen des Kaiser-Wilhelm-Institutes für experimentelle Therapie, die ich zu meinen Untersuchungen benutzen durfte, sind unter Leitung von Herrn Geheimrat *Ficker* hergestellt. Es handelt sich, wie in dem Referat von *v. Wassermanns* Vortrag in der Hufelandgesellschaft vom März 1922 bereits veröffentlicht ist, um feste, halbfeste und flüssige Nährböden, deren Bestandteile im wesentlichen Agar und Serum in verschiedenen Mengenverhältnissen, Ascites, Ascitesbouillon und evtl. Ödemflüssigkeit darstellen. Auf die Einzelheiten näher einzugehen, ist hier nicht der Ort. In diesen Kulturböden wurden sterile Gewebsstücke versenkt, die ja bekanntlich (siehe *Noguchis* differentialdiagnostisch interessante Züchtungen der einzelnen Treponemenarten[75]) zum Gedeihen der Pallidae notwendig sind. Auf strenge Anaërobie wurde auch bei den Kulturen des Institutes gesehen.

Die Untersuchungen am lebenden Objekt, auf die zum Schluß eingegangen werden soll, wurden bei einer Temperatur von 37° in einem freundlichst zur Verfügung gestellten heizbaren Mikroskopschrank vorgenommen.

Die zahlreichen Ausstrichpräparate wurden auf vorher kurz osmierten Objektträgern in Osmiumdämpfen fixiert. Als Färbeflüssigkeit wählte ich besonders die altbewährte Giemsalösung und die von *Meirowsky*[33]) bevorzugte Panchromlösung, welche beide als langsame Dauerfärbung Verwendung fanden. Möglichst viele Präparate wurden in derselben Cuvette zugleich gefärbt, um den etwa gestaltsverändernden Einfluß der Farblösung und die dadurch entstehenden Fehlerquellen möglichst gleichmäßig zu gestalten.

Die Photogramme wurden alle in gleicher Weise nach Giemsafärbung hergestellt, wenn nicht besondere Umstände zu einer anderen Färbung zwangen.

Neben den erwähnten und meist benutzten Färbungen wurden zu besonderem Zwecke die *Löffler*sche Geißelfärbung, ferner die Kongorotmethode nach *Benians* angewandt.

Auf die Methodik, die sich zur Gewinnung des statistischen Materials als die beste und für die bei uns vorhandenen optischen Hilfsmittel geeignetste erwies, soll bei Abhandlung der betreffenden Kapitel näher eingegangen werden. Alle Zahlen aber ließen sich nur nach Photographien gewinnen, die im photographischen Atelier der Hautklinik aufgenommen sind.

Die verhältnismäßig geringe Zeit, die mir zur Arbeit in Berlin zur Verfügung stand, brachte es naturgemäß mit sich, daß ich die Untersuchungen nur an dem dort gerade vorhandenen Kulturmaterial ausführen konnte. Infolgedessen ließ es sich nicht erreichen, die Spirochätenentwicklung von den allerfrühesten bis zu den spätesten Generationen zu verfolgen. Um dieses allerdings wünschenswerteste Ziel zu erreichen, wäre es notwendig gewesen, die jahrelange Arbeit der Spirochätenzüchtung auch mit den morphologischen Untersuchungen zu begleiten. So aber konnte nur gewissermaßen ein Ausschnitt aus der langen Entwicklungsreihe eingehend vorgenommen werden. Und zwar handelt es sich meist um die 26. bis 30. Passage, die mir zur Verfügung stand. Die höchste Generationszahl, die ich untersuchen konnte, hatte eine Kultur in der 55. Passage erreicht. Und nur einige Kulturen von bereits durch Kulturspirochäten erzeugter Kaninchensyphilis standen mir in der ersten Generation zur Verfügung. Es liegt auf der Hand, daß die Untersuchungsmöglichkeit dieses eingeschränkten Materials verhindert, zu allgemein gültigen Resultaten zu gelangen.

Von einzelnen Passagen selbst liegen Beobachtungen im verschiedensten Alter etwa bis zu einem halben Jahr vor, so daß über die Entwicklung der Spirochäten in der Einzelkultur schon zusammenhängendere Angaben gemacht werden können.

Kurz bedarf noch die Frage der Reinkultur der Erwähnung, wenn auch eine eingehende Erörterung hier nicht am Platze ist. Daß entsprechend dem Zweck der Kulturen des Kaiser-Wilhelm-Institutes zur Luetinherstellung auf den Mangel jeglichen Bakteriengehaltes besonderer Wert gelegt werden mußte, bedarf kaum der Erwähnung. So wurden von jeder Kultur Sterilitätsproben auf gewöhnlichen Bakteriennährböden angestellt und meist das Freisein von Bakterien gefunden. In einzelnen Kulturen vorgefundene Stäbchen hinderten ja aber auch die morphologischen Untersuchungen nicht. Daß selbst in Kulturen, deren Spirochäten morphologisch ein recht abweichendes Aussehen hatten, wirklich Pallidae vorlagen, wird durch die positive Kaninchenimpfung unzweifelhaft dargetan.

Morphologische Charaktere wollen wir zum Beweis der Reinkultur hier nicht heranziehen, da ja eine gewisse Variabilität an unzweifelhaften Pallidae festgestellt werden konnte. Die einzelne Kulturreihe bot jedoch, was den Ausschnitt, den ich übersehen konnte, angeht, ein konstantes Bild. Vor allem muß erwähnt werden, daß jener bekannte Geruch, der die Kulturen mehrerer Autoren (z. B. *Mühlens*) auszeichnete und bei Mischkulturen von Papelmaterial immer anzutreffen ist, den Kulturen des Wassermann-Institutes vollkommen fehlte. Danach dürfte sich, legen wir die *Noguchi*sche Nomenklatur zugrunde, das Vorhandensein z. B. von Treponema microdentium dieses Autors von selbst ausschalten.

Die Variationsbreite der Gewebs- und Kulturspirochäten.

Wenn wir die außerordentlich umfangreiche Spirochätenliteratur durchsehen, fallen uns einmal die zahlreichen Beschreibungen solcher Formen auf, die irgendwie in ihrer Gestalt vom normalen *Schaudinn-Hoffmann*schen Typus der Spirochaeta pallida abweichen. Die Beobachtungen von Ring- und Sternformen, von Verzweigungen, Y-Formen und Körnelungen aller Art, von Sporen- und Doldenbildungen, sind massenhaft in den Publikationen niedergelegt, ohne daß immer der Beweis für die vom Autor angenommene Bedeutung dieser Gebilde geliefert wurde. So muten manchmal die eingehenden Darlegungen eines Entwicklungszyklus der Spirochaeta pallida recht phantastisch an. Diese Elemente, die ja sicherlich zur Vermehrung in Beziehung stehen können, die aber ebensogut als Degenerationsformen infolge irgendwelcher Schädigungen der Organismen oder gar als künstliche Bildungen aufgefaßt werden können, sollen bei unseren Untersuchungen nur dann nebenbei Berücksichtigung finden, wenn sie in den untersuchten Präparaten zufällig gleichsam als Nebenbefund auftreten. Das, was an den Spirochäten statistisch aufgezeichnet werden kann und infolgedessen als Vergleichsmoment der einzelnen Formen in Frage kommt, ist nur Länge und Breite des ganzen Spirochätenleibes, Art und Zahl der Windungen und allenfalls die Länge der Endfäden. Diese letztere besitzt allerdings wohl weniger Wichtigkeit wegen der Unmöglichkeit, den Periplastfortsatz bei allen Exemplaren aufzufinden und im Bild wiederzugeben.

Zunächst sei an Hand der Literatur zusammengestellt, wie die Vorstellungen von der Konstanz der Form der Syphilisspirochäte sich allmählich weiter entwickelte und welche Größenverhältnisse sich aus den Beobachtungen der Autoren ergeben.

In ihrer ersten vorläufigen Mitteilung geben *Schaudinn* und *Hoffmann*[101]) die Länge der Spirochäte auf 4—10 μ, den Durchschnitt etwa 7 μ an. Später dehnt *Schaudinn*[100]) die Angabe der Länge auf 6—15 μ, ja auf 16—25 μ aus. In diesem Rahmen etwa halten sich die meisten Angaben der Autoren: *Dohi*[11]) 10—17 μ, *Mühlens*[87]) 4—20 μ; *Ploeger*[93]) 4—20 μ, (die größten aus Leistendrüsen); *Oppenheim* und *Weeney* 18 μ; *Loewenthal* 3 μ; *Wechselmann* und *Loewenthal*[126]) 3—4 μ;

Selenew[111]) 4—21 μ; *Zettnow*[123]) 4—20 μ, bei verlangsamter Teilung aber hat er das Drei- bis Fünffache gesehen. *Löwy*[60]) beschreibt Riesenspirochäten, die durch das ganze Gesichtsfeld hinziehen und *Cianda* hat aus syphilitischen Früchten besonders große Formen erhalten (bis zu 80 μ).

An kultivierten Spirochäten sind erheblich das Normalmaß überschreitende Längenwerte häufiger beobachtet worden, wenngleich die Autoren z. T. betonen, daß sie auch in Schankern überragend lange Exemplare gesehen haben. *Arnheim*[3]) fand die Kulturspirochäten dreimal länger als den Durchschnittstyp. *W. H. Hoffmann*[42]) beschreibt sie am ersten und zweiten Tage von 8—10facher Länge; in älteren Kulturen finden sich dann wieder kürzere Formen und am 15. Tage werden Exemplare von Durchschnitts- oder doppelter Durchschnittslänge gesehen. *Noguchi*[77]) stellt nach 2wöchentlichem Wachstum die gewöhnliche Länge von 8—12 Windungen fest, später findet er längere Formen. *Nakano*[72]) beschreibt aus 2—3 und 7—8 Tage alten Kulturen feine kurze Spirochäten mit Verbindungsfäden. Lange Exemplare hat er besonders in flüssigen Nährmedien gesehen. Ebenso kommen nach *Shamine*[113]) in älteren Kulturen oft Exemplare von 4 bis 10facher Länge vor und besonders in flüssigen Substraten. *Volpino* und *Fontana*[123]) fanden in Kulturen die Gesamtgröße normal und nur einige wenige Exemplare von 2—4facher Länge. *Sowade*[116]) hat große Längenunterschiede in derselben Kultur nicht beobachtet. *Zuelzer*[131]) setzt mit Recht die Länge der Spirochäte zur Teilungsintensität in Beziehung. Je lebhafter die Spirochäten sich teilen, um so kürzere Formen werden angetroffen. Unter ungünstigen Bedingungen läßt die Teilungsintensität nach.

Ähnlich der Gesamtlänge des Organismus variiert auch die Windungszahl. Nach *Schaudinn* und *Hoffmann*[101]) wechselt die Zahl der Windungen zwischen 3 und 12. In der Ätiologie der Syphilis betont *Hoffmann*[34]) die wechselnde Windungszahl, die von einigen wenigen bis zu 26 und mehr schwankt. *Goldhorn*[24]) gibt als Maximum 29 Windungen an; nach *Dohi*[11]) sind es 12—20, nach *Mucha*[65]) 8—20, *Mühlens*[67]) 6—20, *Ploeger*[93]) 4—14, *Sobernheim* und *Tomasczewski*[115]) 6—20—30, *Selenew*[111]) 4—28, um nur einige wenige Angaben herauszugreifen. Andere Autoren haben wesentlich kleinere Werte gefunden. So hat *Herxheimer*[31]) Formen von 1—2 Windungen mit endständigen Körperchen beobachtet, *Herxheimer* und *Opificius*[33]) geben die Variationsbreite der Windungszahl von 3—17 an und *Herxheimer* und *Löser*[32]) haben 2, 3 oder 4—24 Windungen gefunden. *Löwy*[60]) hat besonders kurze Spirochäten von 1—2—6 Windungen in Papeln gesehen und *Wechselmann* und *Loewenthal*[126]) geben ebenfalls aus Papelsekret 2—4 Windungen an.

Die Windungszahl ist eine für Vergleiche schon viel weniger brauchbare Größe; denn selbst wenn man von der gleich zu besprechenden Kulturspirochäte absieht, finden sich solche Unregelmäßigkeiten in der Art der Aufwindung, daß dadurch die Windungszahl zu einer ganz wechselvollen Bedeutung wird. Besonders die von vielen Autoren gesehenen gestreckten Windungen durchbrechen oft plötzlich die Folge der gleichmäßig charakteristischen Spirale. Bekannt sind ja auch die ganz gestreckten Formen, die in der ersten Zeit als pathognomonisch für Lues III zu Unrecht angesehen wurden [z. B. von *Fouquet*[11])]. Diese Störung der Regelmäßigkeit im gefärbten Präparat kann durch irgendwelche Insulte beim Ausstrich bedingt sein, aber auch die lebende Pallida zeigt diese Inkonstanz der auf den ersten Blick so gleichmäßig aufgerollten Einzelspiralen.

Oelze[89] [90]), *Sobernheim* und *Tomasczewski*[115]) fanden die Abflachungen besonders in der Mitte des Körpers. *Selenew*[111]) glaubt verschiedene Typen unterscheiden zu können und beschreibt neben der a) klassischen, schraubenförmigen Spirochäte, eine b) losgewundene mit kaum wahrnehmbaren Ringelchen und c) eine geradlinige, schraubenzieherartige Form, evtl. mit stäbchenförmigen Partien in der Mitte oder am Ende.

Diese Angaben aus der Literatur können natürlich niemals die für die frische, lebende Gewebspallida so wichtigen und charakteristischen Symptome in Frage stellen, die zuerst den Eindruck der präformierten, konstanten, gleichmäßig und eng aufgewundenen Spirale hervorrufen. Mögen wir auch noch so sehr von der Veränderungsfähigkeit der Pallida überzeugt sein, so müssen wir uns zur praktischen Diagnose doch immer an *die* Individuen halten, welche die bekannten Pallidacharaktere aufweisen. Aber andererseits dürfen wir uns natürlich in keiner Weise vor der Tatsache verschließen, daß sich ein irgendwie verändertes Milieu in der Gestaltung der Spirochäte äußern kann. Und ebenso könnte natürlich auch eine Einbuße an Lebensenergie (Alter und Degeneration) im gleichen Sinne wirken, indem das Einzelindividuum eine andere Reaktionsfähigkeit gegenüber dem Einflusse der Außenwelt erwirbt.

Beträchtlich anders aber liegen die Dinge, wenn wir die Aufwindungsverhältnisse der Kulturspirochäten auf Grund der Literatur betrachten. Die meisten Autoren sind sich darin einig, daß die Windungszahl in den weitesten Grenzen schwankt. *Levaditi* und *Mc Intosh*[57]) geben an ihren Kollodiumsackkulturen noch die verhältnismäßig geringen Differenzen von 2 oder 3 bis 20, meist 10 Windungen, an und *Mühlens*[68]) sah in der 29. Generation über 20 Windungen. Auch *Volpino* und *Fontana*[123]) fanden die Windungszahl normal. Dagegen waren die Einzelwindungen der Individuen beträchtlich erweitert, so daß dadurch die Gesamtzahl der Windungen herabgesetzt wurde. Nach *Sowade*[116]) fanden sich in Kulturen von 12—15 Tagen oft große Spirochäten von 36 Windungen, die nach einigen Tagen wieder aus der Kultur verschwanden; zeitweise waren die Formen einer Kultur wie abgemessen gleich lang. *Zuelzer*[131]) sah Spirochäten bis zu 100 Windungen. Im gefärbten Präparat von Kulturspirochäten wird nach *Arnheim*[3]) die Abflachung der Windungen besonders deutlich; wir treffen Übergänge zu ganz geradlinigen Gebilden und sehen, wie die Organismen ihre typische Pallidagestalt einbüßen. Vor der Pallidadiagnose von Kulturspirochäten auf Grund morphologischer Eigentümlichkeiten wird daher dringend gewarnt. [*E. Hoffmann*[38]) und *W. H. Hoffmann*[42])]. *Levaditi* und *Danulesco*[56]) können die Kulturpallida von der Gewebsspirochäte durch die flachen und unregelmäßigen Windungen leicht unterscheiden. *Noguchi*[75]) hat ebenfalls unregelmäßige und gestreckte Formen gesehen. Er warnt davor, die Kulturspirochäten allein wegen ihrer morphologischen Eigenschaften Pallidae zu nennen. Die unregelmäßige Form führt *Noguchi*[85]) [76]) auf das Medium, das nicht mehr anaerob ist, zurück. Im übrigen betont er ausdrücklich, daß die Spirochaeta pallida ihren Charakter in der Kultur nicht ändert. Die Eigenschaften des Mediums spielen auch nach *Shmamines*[113]) Angabe eine große Rolle, indem die Spirochäten, so lange sie in flüssigen Nährböden gezüchtet werden, ihre charakteristische Form beibehalten, während sie in festen Nährböden Veränderungen erfahren. Ähnliche Beobachtungen machen auch *Scherescheusky*[104]) und *Sowade*[116]). Trotzdem erklärt *Sowade* die Unterscheidung der Kulturpallida

von anderen Spirochäten für meist nicht schwierig. Die Frage der Ähnlichkeit von Pallida und Refringens hat gerade zur Zeit der ersten Spirochätenkulturen eine große Rolle gespielt. Man hat z. T. geglaubt, ein Ineinanderübergehen dieser beiden Formen annehmen zu müssen, eine Ansicht, welche von anderen Autoren wieder lebhaft bekämpft ist. Auf der anderen Seite hat man Formen vom Pallidatyp mit solchen vom Refringenstyp sich abwechseln sehen. So sind nach *Mühlens*[68]) in Kulturen zuerst Pallidaformen vorhanden, später von der 3. bis 5. Generation an finden sich Formen, welche das Aussehen der Refringens haben. Gerade umgekehrt hat *Schereschewsky*[106]) [107]) zuerst Refringens-, später Pallidaformen gesehen. Auch *Sowade*[116]) hat zuerst ein Überwiegen von Exemplaren gefunden, die nach dem Refringenstyp gebaut waren.

Die Bezeichnungen Pallidatyp und Refringenstyp sind geeignet, Verwirrung zu stiften, indem wir es wahrscheinlich mit der wirklichen Spirochaeta refringens zu tun haben, wenn diese Gebilde gleich nach Anlage der Kultur aus dem doch immerhin die verschiedensten Spirochätenarten enthaltenden Papelsekret aufgetreten sind. Haben wir dagegen Reinkulturen wie die von *Mühlens* vor uns — wir wollen an dieser Stelle nicht diskutieren, ob die *Mühlens*sche Kultur tatsächlich die Spirochaeta pallida oder das dieser so ähnliche Treponema microdentium Noguchi enthalten hat; das ist für unsere Betrachtungsweise ja auch gleichgültig —, so ist es wahrscheinlich, daß die zuerst noch steil aufgewundenen Pallidatypen infolge des Kulturlebens in späteren Generationen Veränderungen dargeboten haben. Und diese Veränderungen werden deshalb als refringensähnlich bezeichnet, weil die Aufwindung eine lockerere geworden ist. Die typische, schlängelnde und lebhaft aktive Ortsbewegung der Refringensspirochäten ist nirgends beschrieben; und darum werden wir mit der Vermutung nicht fehlgehen, daß es sich hier um durch die Kultur entartete Pallidae und nicht um wirkliche Refringentes handelte.

Die Messung der Breite bietet viel größere Schwierigkeiten als die der Länge; das erhellt schon aus den Angaben der Literatur, die sich meist mit allgemeinen Bezeichnungen „dicker" oder „dünner" begnügen, wenn sie etwas Vergleichendes aussagen wollen. In Zahlen gefaßte Angaben finden wir u. a. bei *Schaudinn*[100]), der die Dicke der Spirochäte von unmeßbar bis ca. $^1/_4\ \mu$ bezeichnet; bei *Mühlens*[67]) und bei *Ploeger*[93]), die ebenfalls $^1/_4\ \mu$ als Höchstwert ansehen, während nach *Selenew*[111]) dieses Maß in seltenen Fällen überschritten werden kann. Andere Autoren haben beträchtliche Unterschiede in der Dickenausdehnung festgestellt, so z. B. *Löwy*[60]). Nach *Schütz*[110]) kommen Exemplare von besonderer Feinheit neben dickeren in demselben Präparat vor. Je dünner das Individuum ist, um so feiner und steiler die Aufwindung. *Krienitz*[50]) fand beträchtlichere Dicke der Spirochäten in fötalen, kongenital-luetischen Lebern, im Gegensatz zu den feinen Formen des Primäraffektes. Dagegen sah *Entz*[15]) auch bei Lues congenita verschiedene Dicke.

Die auf künstlichen Nährböden gezogenen Spirochäten besitzen meist größere Dicke als die Gewebspallidae (*Shmamine*[113]). *Levaditi* und *Mc Intosh*[57]) geben bis $^1/_2\ \mu$ als Wert an. *Volpino* und *Fontana*[123]) fanden dickere Formen mit breiteren Windungen unter zahlreichen normalen. *Noguchi*[78]) unterscheidet einen dünnen, dicken und mittleren Typ. Die von *Levaditi* und *Danulesco*[56]) untersuchten *Noguchi*schen Kulturen werden von den Autoren als deutlich dem dickeren Typ zugehörig

angesehen. Nach *Nakano*[71]) wechselt die Breite der Organismen je nach Alter, Generation und Nährboden.

Was die Windungslänge und Windungstiefe und das Verhältnis beider zueinander angeht, so soll auch auf die Anführung der nicht sehr zahlreichen Einzelangaben verzichtet werden, da sie doch nichts wesentlich anderes enthalten, als *Hoffmann*[34]) [35]) in der Ätiologie ausführt. „Messungen an nicht deformierten typischen Exemplaren (Giemsafärbung) haben mir ergeben, daß bei einer Windungslänge von durchschnittlich 1—1,2 μ die Tiefe der Windungen 1—1,5 μ beträgt." „Dies Verhältnis zwischen Länge und Tiefe der Windungen $\left(\frac{1-1{,}2}{1-1{,}5}\right)$ findet sich bei den an der Oberfläche schmarotzenden Arten nicht."

In Kulturen ist die Variationsbreite der Länge und Weite der Windungen nach *Noguchi*[85]) größer. Beide schwanken in den weitesten Grenzen [*Schereschewsky*[106]), *Shmamine*[113])].

Die Messungen an Spirochäten.

Bevor wir die Messungen an Spirochäten besprechen, ist es notwendig, vorauszuschicken, auf welche Weise, d. h. mit welcher Apparatur und Methodik die Maße genommen wurden.

Die Methode, die sich mir als die zweckmäßigste erwies, unterscheidet sich etwas von der Arbeitsweise, die *Oelze*[90]) in seiner jüngsten Publikation beschrieben hat. Um die Spirochäten direkt vom Präparat aus an die Wand zu projizieren, dazu reichte die Kraft unseres Diaskops bei der dazu notwendigen hohen Vergrößerung nicht aus; und die Spirochäten auf der Mattscheibe der Kamera des mikrophotographischen Apparates zu messen, schien mir zu unsicher in der Genauigkeit der erhaltenen Werte. Darum mußte der allerdings weit kompliziertere Weg der Photographie gewählt werden. Das Präparat wurde mikrophotographisch genau 1000fach vergrößert, da diese Vergrößerung brauchbare Bilder lieferte und sich für die Berechnungen der wirklichen Größe am bequemsten erwies. Diese Photogramme nun wurden episkopisch wieder um das 20fache vergrößert und ergaben auf diese Weise eine Gesamtvergrößerung von 20 000 : 1. An diese in solcher Größe an die Wand projizierten Spirochätenbilder ließ sich leicht ein Bindfaden anlegen, um das Längenmaß festzustellen. Division durch 2 ergab ohne weiteres die Spirochätenlänge in μ.

Gemessen wurde nicht, wie es *Oelze* getan hat, die Achsenlänge der Spirochäte, sondern die wahre Länge, indem der Faden den einzelnen Windungen nachgezogen wurde. Es erschien dies zweckmäßiger, weil die aufgelockerten Windungen der Kulturspirochäten bei den einzelnen Exemplaren doch solche Unterschiede zeigten, daß bald größere, bald kleinere Differenzen im Verhältnis der wahren Länge zur Achsenlänge herausgekommen wären. Die Dickenmessung wurde mit dem Zirkel an ganz einwandfrei klaren und fehlerlosen Exemplaren auf die gleiche Weise ausgeführt.

Die vielen kurzen Angaben in der Literatur über Zahl der Windungen, Windungslänge usw. entbehren durchweg einer Definition der zugrunde liegenden Begriffe. *Oelze* hat das Verdienst in seiner neuesten Arbeit, eine Klärung dieser doch für jede exakte Fragestellung und besonders für die Verständigung so unumgänglich notwendigen Dinge versucht zu haben. Leider geht er im Text wenig auf die Begriffsbestimmung ein, sondern verweist mehr auf seine schematische Abb. 10, an der klargemacht ist, was der Autor unter Windung, Wellenlänge, Wellentiefe usw. verstanden wissen will. Die von *Oelze* gegebenen Erklärungen scheinen mir noch einige Zusätze und Bemerkungen notwendig zu machen.

Oelze führt eine Anzahl Messungen der „halben Wellenlänge“ und „halben Wellentiefe“ aus. Mir ist ohne nähere Erklärung nicht ersichtlich, warum in seiner Abb. 10 *Oelze* die durch die Buchstaben *E J* begrenzte Strecke als „halbe Wellenlänge“ bezeichnet. Mir scheint vielmehr diese Strecke eine *ganze* Wellenlänge zu umfassen, da doch an Punkt *A* wie an Punkt *J* die Wellenlinie in die gleiche Phase übergeht und die zwischen diesen Punkten liegende Strecke also sowohl Wellenberg wie Wellental in sich faßt. Ebenso ist mir die Bezeichnung „halbe Wellentiefe“ für die Strecke *F K* der *Oelze*schen Zeichnung unerfindlich; auch hier scheint mir eine Messung der *ganzen* Wellentiefe vorzuliegen.

Die von *Oelze* an seiner Abb. 10 gegebene Abgrenzung der „Windung“ entspricht wohl tatsächlich dem, was die Autoren meinen, wenn sie von Windung der Spirochäten sprechen. Wir sind es gewohnt, im gefärbten Präparat — in dem die in einer Ebene nicht plastisch gesehene Spirochäte, also eigentlich gar keine Windungen, sondern nur Wellen zeigt — als Windung einen Wellenberg *oder* ein Wellental anzusehen; und eine Spirochäte von 20 Windungen würde also ein Exemplar sein, das 10 Wellenberge und 10 Wellentäler aufweist. In Wirklichkeit setzen wir uns durch diese Fassung des Begriffes in Gegensatz zu dem, was man sonst unter Windung in der Naturwissenschaft versteht. Am einfachsten machen wir uns das an einer Schnecke klar: Wenn wir an dem Gehäuse einer unserer großen Heliceen an der Mündungsöffnung beginnend, den letzten Umgang verfolgen, bezeichnen wir diejenige Strecke als Windung, die wir bis zur korrespondierenden Phase des Aufstiegs zurückgelegt haben, bis wir also wieder an der Mündung, aber diesmal dicht oberhalb derselben. angelangt sind. An einer Drahtspirale, wie sie in Abb. 1 abgebildet ist, sehen wir das Gleiche. Von a bis b hat die Spirale eine Strecke bis zum Beginn der gleichen Phase der Drehung wie bei *a* zurückgelegt, und diese Strecke ist eine Windung. Die untere Abbildung gibt die Projektion der räumlich gedachten Spirale auf die Ebene. Praktisch können wir uns in dem Schatten der Spirale auf eine weiße Papierfläche eine solche Projektion unschwer erzeugen. Die Punkte *a* und *b* entsprechen *a* 1 und *b* 1; und wir sehen, daß zur „Windung“ in der Projektion ein Wellenberg *und* ein Wellental gehört. Eine Windung ist also tatsächlich das Doppelte von dem, was wir als Windung an den Spirochäten zu rechnen gewohnt sind. Um keine Unklarheiten zu schaffen, wollen wir uns natürlich an den bei den Spirochätenangaben gewohnten Begriff halten.

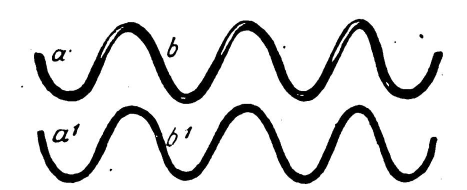


Abb. 1. Die obere Abbildung stellt eine Drahtspirale dar; die untere ihre Projektion auf die Ebene. *a* und *b* sind die Endpunkte einer „Windung“. Die entsprechenden Punkte *a* 1 und *b* 1 begrenzen eine Welle (Wellenberg + Wellental); die sie verbindende (gedachte) Gerade würde eine Wellenlänge sein.

Was schließlich noch die Frage der Aufwindung der Spirochäten angeht, so macht *Oelze* ja schon auf den Widerspruch aufmerksam, den wir in der Definition dessen, was „rechts gewunden“ und „links gewunden“ bedeuten soll, zwischen Zoologen und Botanikern antreffen. Die Aufwindung im Sinne des Uhrzeigers bezeichnen wir als rechts gewunden. Das ist die übliche Abmachung, die wir aus der zoologischen Betrachtungsweise her kennen. Nun schreibt *Artur Meyer*[64]), — also ein Botaniker — in seinem Werke über die Zelle der Bakterien, daß die Geißelgänge der Bakterien in rechtsgängigen Schraubenlinien gewunden sind; und er definiert „rechtsgängig“ folgendermaßen: Betrachtet man eine horizontale Schraube von hinten, so ist sie rechtsgängig, wenn sich ein Punkt von links über oben nach

rechts bewegt. Das ist also ganz im Sinne des Uhrzeigers und entspricht der in der Zoologie üblichen Anwendung des Wortes. Selbst die Pflanzenphysiologen, durch deren Betrachtungsweise die Unklarheiten entstanden sind, bezeichnen eine Pflanze, die sich in der Richtung des Uhrzeigers bewegt, als „rechts kreisend" [vgl. *Jost*, Pflanzenphysiologie in Straßburgers Lehrbuch, S. 267[119])]. Der Unterschied zu den Zoologen und, wie wir gesehen haben, auch zu den bakteriologisch arbeitenden Botanikern liegt in der Betrachtungsweise. Während diese sich in die Bewegung des Organismus hineindenken und von ihm aus die Bewegungen mitmachen, also hinter dem Organismus stehen, betrachten die Physiologen die Pflanze von sich aus, indem sie sie *auf sich zu* wachsen lassen. Dadurch erscheint also dem Pflanzenphysiologen die Art der Bewegung, welche die Gegenpartei als rechtsgängig bezeichnet, entgegengesetzt der Richtung des Uhrzeigers vor sich zu gehen.

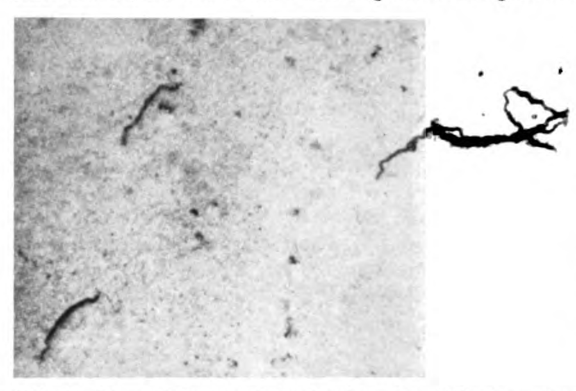


Abb. 2 zeigt am 3. Tage nach der Impfung eines Röhrchens einen aus mehreren Spirochäten zusammengesetzten Zopf. Giemsafärbung.

Abb. 2—5 stammen aus festen Kulturnährböden.

Die Kulturspirochäten sind nicht geeignet, um die Frage der Richtung ihrer Aufwindung zu klären. Ganz besonders verbietet der unregelmäßige Windungsverlauf der Spirochäten in festen Nährböden ein näheres Eingehen auf die vorliegende Frage an diesem Objekt.

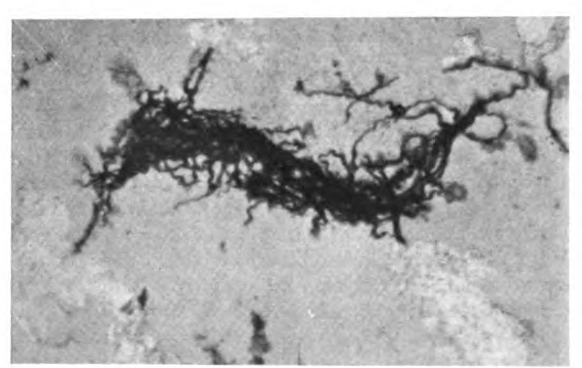


Abb. 3 aus dem gleichen Präparat gibt einen sehr umfangreichen Agglomerationshaufen wieder, wie er für die ersten Tage der Entwicklung einer Passagekultur charakteristisch ist. Giemsafärbung.

Entwicklung der Spirochäten in der Einzelkultur.

Die erste Frage, die statistisch auf Grund von Längenmessungen in Angriff genommen werden soll, ist die des Spirochätenwachstums in der Einzelkultur. Und zwar wurden mehrere Nährböden mit Spirochätenmaterial aus einer Reinkultur frisch überimpft und ihre Entwicklung von Tag zu Tag verfolgt.

Die hier wiedergegebenen Befunde und Zahlen entstammen folgenden Nährböden, welche sämtlich feste Beschaffenheit hatten und aus Ascites-Serumgemisch bestanden.

Nr. 4253. 27. Generation des Stammes B. 36, überimpft am 11. III. 1922.

Nr. 4253 A B D enthalten die gleiche Nährbodenzusammensetzung und diese Kulturen sind durch Überimpfung aus 4253 am 21. III. 1922 entstanden. Es handelt sich also um die 28. Passage des Stammes B 36.

Nr. 4314. 26. Generation des Stammes B 36, überimpft am 14. III. 1922.

Nr. 4049. 27. Generation des Stammes B 36, überimpft am 16. II. 1922.

Die Maße sind in μ wiedergegeben*).

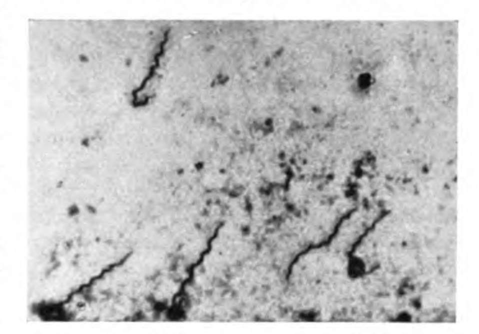


Abb. 4. Feste Kultur am 6. Tage nach der Impfung. Die Spirochäten sind ziemlich gut aufgewunden und intensiv nach *Löffler*scher Geißelfärbemethode gefärbt. Die spitz zulaufenden Enden sind deutlich.

4253 A: Am *2. Tage* nach der Überimpfung spärlich ziemlich lange Spirochäten, wohl direkt übertragene Formen. Einige zu Zopfbildungen zusammengeschlossen. Im Ausstrich finden sich nur wenige gut photographierbare Exemplare. Längenmaße: 20,624.

Die Ausstriche vom *3. Tage* zeigen ebenfalls noch nicht sehr zahlreiche Exemplare, jedoch sind schon eine Anzahl Zöpfe und einige große Agglomerationshaufen vorhanden (siehe Abb. 2 und 3). Längenmaße: 7,7—27,15. 12 Messungen.

4253. *3. Tag.* Einige kaum bewegliche Spirochäten von wenigen Windungen, im Durchschnitt etwa 6. Es ist bei geringer Durchsetzung des Kulturnährbodens natürlich leicht möglich, nicht die besten, besonders spirochätenhaltigen Stellen zu untersuchen, so daß in dem einen Präparat zahlreiche, in dem anderen weniger Spirochäten nachgewiesen werden können. Daß mit den gleichen Kautelen untersucht wurde wie sonst, braucht wohl kaum erwähnt zu werden. Im Ausstrich findet sich nur ganz selten eine Spirochäte.

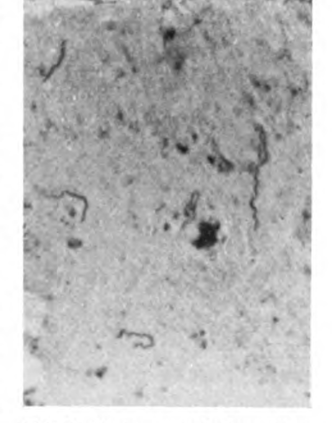


Abb. 5. Kurze, ganz locker aufgewundene Formen einer 6½ Monate alten Passagekultur. Giemsafärbg.

4253, *4. Tag*: Es sind im Dunkelfeld wie im Ausstrich zahlreiche Spirochäten nachzuweisen, von denen die einen enge steile Windungen haben, die anderen wieder abgeflacht sind. Viele Formen haften zuasmmen, sind agglomeriert. Lange und kurze Exemplare kommen nebeneinander vor. Im gefärbten Präparat (Panchrom und Giemsa) ist die Zahl der im Hellfeld nachzuweisenden Spirochäten ziemlich gering. Das Leuchtbildverfahren deckt aber

*) Die auf Grund von Einzelmessungen gewonnenen Zahlen konnten leider aus Gründen der Raumersparnis nicht in extenso veröffentlicht werden. Es wurde daher nur der niedrigste und der höchste Wert angegeben und die Zahl der ausgeführten Messungen.

eine ganze Anzahl vorher unerkannter Formen auf. Längenmaße: 7—20,8. 17 Messungen.

4253 B. Am *4. Tage* sind im Dunkelfeld wie im gefärbten Präparat massenhaft Spirochäten nachzuweisen, die einen im Durchschnitt mittellangen Eindruck machen und sich z. T. zu Agglomerationshaufen verdichtet haben. Längenmaße: 4,75—30,95. 54 Messungen.

4253. Am *5.* und *6. Tag* konnten vereinzelt sehr lange Spirochäten festgestellt werden. Die Zahl der Exemplare nahm zu. Die Färbbarkeit mit Panchrom ist wesentlich geringer als die mit Giemsa. Es sind massenhaft Spirochäten im Präparat, die zu Knollen und Haufen zusammenliegen; infolgedessen kommen Bilder zustande, die möglicherweise als Verzweigungen gedeutet werden können, wenn nicht bei genauer Betrachtung sehr oft zwei Exemplare, die sich überlagert hatten, deutlich geworden wären. Häufig sind Knickbildungen und Formen, die durch lange dünne Endfäden miteinander in Verbindung stehen. Endfäden sind sowohl im Giemsapräparat, wie nach *Löffler*scher Geißelfärbung deutlich. Im Löfflerpräparat finden sich neben ziemlich dicken ganz vereinzelt deutlich dünnere Formen, doch darf uns dies wohl nicht zu voreiligen Schlüssen veranlassen, weil die Ursache ja in der wechselnden Einwirkung der Beize liegen kann. Bis zu 80 Spirochäten wurden in einem Haufen gezählt. Längsmaße: 4,85—31,7. 16 Messungen.

Ein anderer Ausstrich, der nach *Löffler* gefärbt ist, lieferte folgende Längenmaße (siehe Abb. 4): 13,7—18,25. 8 Messungen.

4253 D. Am *7. Tage* sind gleichfalls noch massenhaft Spirochäten nachzuweisen. Die Agglomerationshaufen haben an Zahl abgenommen, aber Teilungen (Knickformen) sind noch reichlich vorhanden. Längenmaße: 8,15—56,4. 26 Messungen.

4314. Am *8. Tage* sind im Dunkelfeld wie im Ausstrich massenhaft Spirochäten vorhanden von meist mittlerer Länge; doch fallen die verhältnismäßig langen Exemplare auf, die unregelmäßig in die Länge gewuchert erscheinen und oft mit knötchenartigen Aufsätzen oder Ein- und Anlagerungen versehen sind, so daß oft der spirochätenartige Eindruck ganz verloren geht. Längenmaße: 5,85—67,15. 54 Messungen.

4253. Am *10. Tage* finden sich im Dunkelfeldpräparat sowie im Ausstrich noch massenhaft Spirochäten, die teils fein aufgewunden, manche fast ganz gestreckt sind. Viele Knickformen deuten die lebhafte Teilungstendenz in diesem Stadium an, während die Agglomerationen und Zopfbildungen schon fast vollkommen geschwunden sind, und besonders die Zusammenballungen zahlreicher Spirochäten durchaus fehlen. Auch hier gibt die Giemsafärbung schärfere und deutlichere Bilder und Photogramme. Längenmaße: 5,85—36. 5I Messungen.

4253. Der *12. Tag* läßt keine wesentliche Unterscheidung von dem Befund am 10. erkennen. Die meisten Exemplare scheinen von mittlerer Länge, einzelne zeichnen sich durch außerordentliche Größe aus. Knickformen sind ebenfalls häufig. Einige Zusammenballungen weniger Spirochäten sind noch nachzuweisen. Längenmaße: 5,75—53,65. 63 Messungen.

Schließlich sei aus den ersten Wochen einer Kultur noch der 19. Tag herausgegriffen, da von ihm ebenfalls eine Anzahl Längenmaße gewonnen wurden. Es handelt sich um die Kultur 4049. Im Dunkelfeld fallen schon die zahlreichen verzerrten pallidaunähnlichen Formen auf, die unter vielen Detritusmassen mit Punkten, Verdichtungen und Kreisen gelagert sind. Das Giemsapräparat verstärkt den geschilderten Eindruck. Längenmaße: 4,85—20,85. 25 Messungen.

Im Gegensatz zu diesen eben abgehandelten Befunden an jungen, erst wenige Tage bis einige Wochen alten Passagekulturröhrchen, sei eine Kultur beschrieben und zahlenmäßig erfaßt, die eine der ältesten unter den zur Zeit im Kaiser-Wilhelm-

Institut vorhandenen darstellt. Es handelt sich um die 24. Generation des aus dem gleichen Substrat bestehenden also festen Röhrchens 2684, das ein Alter von $6^1/_2$ Monaten am Zeitpunkt der Untersuchung erreicht hat. Im Dunkelfeld wie im Ausstrich fällt auf, daß neben viel Detritus (Zerfallsprodukten) eine Anzahl Formen wider Erwarten gut die Gestalt der Gewebspallida zeigt neben anderen allerdings, deren Windungen stark abgeflacht sind. Zahlreiche kurze Formen sind vorhanden und daneben auch einige wenige Exemplare von beträchtlicher Länge; so fiel z. B. eine Spirochäte auf, die an dem einen Ende 17 ziemlich regelmäßige Windungen zeigte, welchen ein langer, fast ganz windungsloser Abschnitt folgte; an diesen schloß sich dann wieder ein gewundenerTeil an (siehe Abb.5). Längenmaße: 4,85—18,5. 23 Messungen.

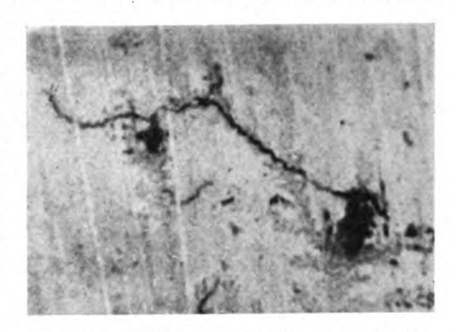


Abb. 6 stammt aus einer 7tägigen festen Kultur. Auffällig ist die beträchtliche Dicke.

Abb. 6—10 stellen eine Anzahl sehr langer Formen dar, die in den verschiedensten Nährböden gewachsen sind.

Insgesamt wurden an diesen festen Kulturen 351 Längenmessungen vorgenommen, die sich infolge der bald spärlichen, bald zahlreicher in einem Ausstrich vorhandenen Formen leider nicht gleichmäßig auf die einzelnen Untersuchungstage verteilen. Wenn wir einmal von der Tatsache absehen wollen, daß nicht alle Zahlen von derselben Kultur stammen

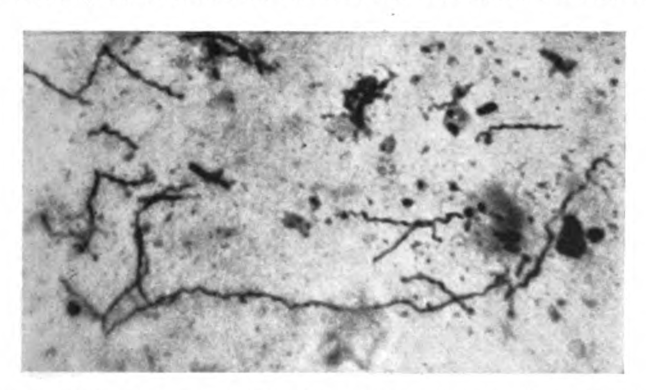


Abb. 7 weist ebenfalls recht wenig zierliche Spirochätengestalten auf, die aus einer 8 Tage alten festen Kultur erhalten wurden.

und also die Möglichkeit von Unterschieden in der Entwicklungsart der einzelnen Kulturröhrchen vorhanden ist, so ergibt sich folgendes:

Die wenigen am 2. Tage nach der Impfung beobachteten Formen zeigen beträchtliche Länge; sie ergeben eine Durchschnittslänge von 22,3 μ. Am **3.** Tage, an dem auch nur verhältnismäßig wenige Exemplare gefunden werden, wird eine Durchschnittslänge von 15,06 μ er-

rechnet. Der 4. Tag zeigt in der einen Kultur eine Durchschnittslänge von 11,96 μ, in der anderen eine solche von 13,27. Die Teilungstendenz, die auch schon am dritten Tage sicher in geringem Maße vorhanden



Abb. 8. Die langen Spirochäten sind durch den an manchen Stellen gänzlichen Mangel der Spiralwindungen ausgezeichnet. Die Organismen sind fast glatte, nur grob gebogene Fäden.

ist, nimmt zu und liefert diese kürzeren Spirochätenmaße. Am 6. Tage sehen wir die Länge im Durchschnitt 15,44 betragen und am 7. Tage beträgt sie 15,95 μ. Diese Zahlen deuten an, daß sich neben der Teilungstendenz entschiedenes Längenwachstum bemerkbar macht. Dies zeigt sich noch deutlicher am 8. Tage, wo 16,26 μ im Durchschnitt erreicht wird. Bis zum 10. Tage hält sich die durchschnittliche Länge auf etwa der gleichen Höhe (15,5 μ), um am 12. Tage noch weiter zu steigen und 17,24 μ als Durchschnitt zu ergeben.

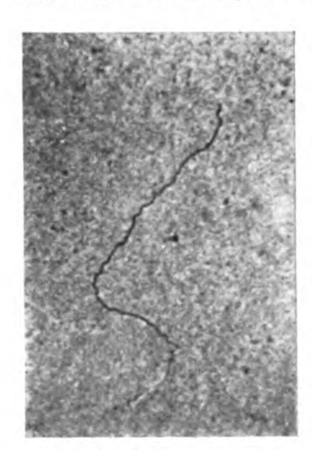


Abb. 9. Ein langes zartes Exemplar aus flüssigem Medium. Die Kultur ist 21 Tage alt und stammt aus der 28. Passage.

Ob die Kultur, die am 19. Tage nach der Überimpfung untersucht wurde, sich einwandfrei in diese Entwicklungsserie gliedert, ist nicht mit Sicherheit anzugeben, da schon im Dunkelfeld ja die vielen Degenerationsformen auffielen. Interessant ist es aber, daß der aus Material der $6^1/_2$ Monate alten Kultur errechnete Durchschnitt der Spirochätenlänge sich nur wenig von dem der 19tägigen Kultur unterscheidet. Bei dieser ergab die Messung 10,39 μ, während bei der doch soviel älteren 10,19 μ gemessen wurde. Der Durchschnitt aller in den ersten 19 Tagen gemessenen Spirochäten beträgt 16,06 μ; doch darf auf diese Durchschnittszahl wohl kein allzu großer Wert gelegt werden.

Die Zu- und Abnahme des Wachstums verdeutlicht die beigegebene Kurve (S. 326).

Wenn wir uns die angegebenen Zahlen auf das Minimum oder Maximum der Spirochätenlängen hin ansehen, dann finden wir als geringste Länge 4,75 μ angegeben. Diese Zahl ist nur ein einziges Mal zur Beobachtung gelangt, während 4,85 μ und ähnliche Werte schon mehrmals gemessen wurden. Wie sehr einige Exemplare auf Kosten der Teilungstendenz in die Länge wuchern, sehen wir besonders am 7., 8. und 12. Tage, wo eine maximale Länge von 56,4 μ, 67,15 μ und 53,65 μ erreicht ist. Die Photogramme geben einige dieser langen Formen wieder (siehe Abb. 6—8).

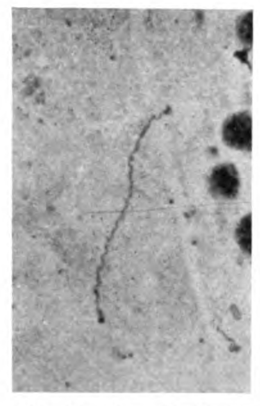


Abb. 10. Die Windungen dieser ebenfalls recht zarten und langen Spirochäte sind besonders eng und dicht gelagert und daher zahlreich. Es liegt ein Präparat zugrunde, das aus einer Hammelserumkultur (schwappend) erhalten wurde.

Längenmessungen in flüssigen Nährböden.

Infolge der längeren Entwicklungszeit der Spirochäten in flüssigen Medien ist es mir nicht möglich gewesen, die gleichen zusammenhängenden Entwicklungsreihen an einer Einzelkultur zu erhalten, wie bei den auf festem Substrat gezüchteten Spirochäten. Statt dessen setzen sich meine Beobachtungen aus verschiedenen Kulturen — meist Kolbenkulturen — zusammen, die zur Zeit gerade im Institut vorhanden waren. Es handelt sich zunächst um die 26., 27. und 28. Passage des Stammes B 36, welche im Einzelkulturalter von 14 Tagen bis 4 Wochen zur Untersuchung kamen.

Auch hier wieder wurden zunächst Längenmessungen vorgenommen, um auch statistisch den in der Literatur zuweilen wiedergegebenen Eindruck zu erhärten oder zu entkräften, daß das Längenwachstum der Spirochäten in flüssigen Medien besonders groß sei. Daß außerordentlich lange Exemplare auch in festen Nährböden vorkommen, haben wir bereits gesehen, aber auch wir können uns des Eindrucks nicht erwehren, daß die flüssige Kultur eine größere Anzahl stark in die Länge gewucherter Individuen enthält.

Ferner war es möglich, an einer Anzahl der Photogramme die Zahl der Windungen festzustellen, da sich häufiger regelmäßig aufgewundene Spirochäten fanden, als in den bisher besprochenen festen Nährböden. Auf diese Weise konnte absolute Länge und Windungszahl in Vergleich gesetzt werden.

1. Kolbenkultur 4146, Stamm B 36, 27. Generation, 16 Tage alt.

Nach dem Eindruck im Dunkelfeld und gefärbten Präparat übersteigt die Zahl der langen Formen die der kurzen. Exemplare von ca. 20 Windungen sind

zahlreich; daneben kommen weniger oft kleinere von 7—8 Windungen vor. Nach Form und Aufwindung sind viele Spirochäten als Pallidatypen erkennbar, andere zeigen abgeflachte Windungen. Nach *Giemsa* färben sich die Spirochäten intensiv, während die Panchromfäbrung ein blasseres Resultat ergibt. Die Spirochäten sind dem Eindruck nach kaum weniger zierlich als die Gewebspallidae; Knickformen (siehe Abb. 17). Längenmaße: 2,95—64. Der Durchschnitt aus diesen 32 Messungen ist 17,66. Es ist auffällig, daß neben der verhältnismäßig großen Zahl recht langer Exemplare auch solche vorhanden sind, die außerordentlich klein sind; ein Beweis dafür, daß neben der ohne Frage vorhandenen Tendenz zum Längenwachstum die Kultur eine intensive Teilungstätigkeit aufweist.

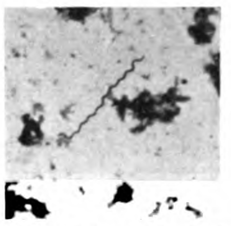
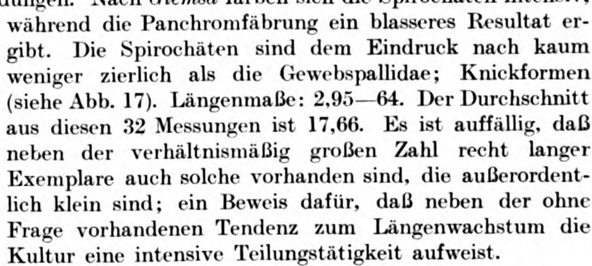


Abb. 11 gibt eine fein regelmäßig gewundene Spirochäte von 20 Windungen wieder.



2. Röhrchen 4106, Stamm B 36, 27. Generation, 17 Tage alt. Die Spirochäten machen einen verhältnismäßig dünnen Eindruck und sind wesentlich schlanker als die meisten aus festen Nährböden. Die Windungen sind z. T. regelmäßig, oft ganz dem Pallidatyp entsprechend, oft aber auch abgeflacht, ja gestreckt. An einzelnen Exemplaren sind Endfäden besonders deutlich, manche zeigen Schleifen und Kreise. Ineinandergedrehte Exemplare werden beobachtet und solche, die im Querteilungsprozeß begriffen sind (Knikkung). Fünfstündige Giemsafärbung gibt recht blasse Spirochäten, erst die sonst immer angewandte 24stündige Dauerfärbung zeigt kräftig gefärbte Formen. Längenmaße: 19,7—31,75.

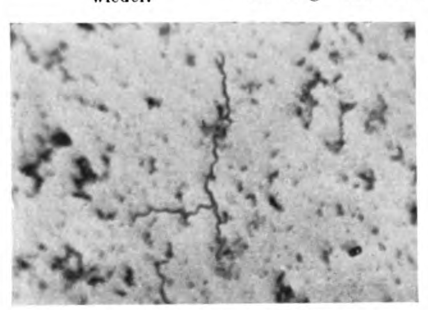
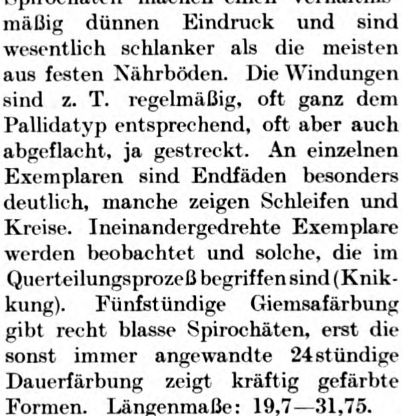


Abb. 12 zeigt Exemplare, die so aneinandergelagert sind, daß Astbildung vorgetäuscht werden könnte.

Abb. 11—17 stammen aus flüssigen Nährböden. Giemsafärbung.

Abb. 11—16 sind Abbildungen aus ein und derselben 21 Tage alten Kultur einer 26. Passage.



Die wenigen (5) Zahlen sind wohl kaum zu irgendwelchen Schlüssen geeignet. Es fällt die beträchtliche Länge der Exemplare auf, deren mittlere Größe 27,12 beträgt.

3. Röhrchen 4058, Stamm B 36, 26. Generation, 21 Tage. Die Spirochäten sind z. T. recht lang und viele übertreffen die gewohnte Längenausdehnung der Pallida um ein bedeutendes. Sie sind in zuweilen gleichmäßige, häufig aber recht unregelmäßige Windungen gelegt, die sich manchmal zur Geraden strecken können. Die Färbbarkeit nach *Giemsa* ist recht gut. Es werden zahlreiche, zu mehreren Exemplaren zusammenhaftende Haufenbildungen gefunden, in dem die Spirochäten oft wie ein Netzwerk zusammenhängen. (Siehe Abb. 14.) Längenmaße: 12—61,9. Die 16 Messungen ergeben einen Durchschnittswert von 30,01 μ. Auffällig ist der gänzliche Mangel kleiner Formen. Die Photogramme zeigen in Abb. 11 ein regelmäßig gewundenes, dünnes Exemplar von 20 Windungen; in Abb. 13 wird die wechselvolle Unregelmäßigkeit der Spirochäte deutlich; Abb. 12 und 14 zeigt eine Anzahl zusammengelagerter Formen, welche Verzweigung vortäuschen könnten und die Abb. 15—16 geben einige besonders lange Formen wieder. Die eine Spirochäte der Abb. 16

Abb. 13. Im Gegensatz zu Abb. 10 läßt die aus demselben Präparat stammende Spirochäte eine wechselvolle Unregelmäßigkeit in der Aufwindung erkennen.

ist z. T. mit Detritusmassen besetzt und die andere in Abb. 16 ist vollkommen unter Detritusanlagerungen verschwunden, so daß ihr Verlauf nur in den Umrissen erkennbar wird.

4. Kolbenkultur 4117, Stamm B 36, 28. Generation, 21 Tage. Die Spirochäten dieser Kolbenkultur, die sich übrigens verhältnismäßig spärlich im Präparat finden, machen im Durchschnitt einen recht langen Eindruck, ziemlich viele Exemplare weisen gegeneinander im Winkel stehende Schenkel auf. Die Giemsa- und Panchromfärbung sind ziemlich blaß. Eine einzige besonders lange Spirochäte war deutlich genug, um photographiert und gemessen werden zu können (57,6). Sie ist in Abb. 9 wiedergegeben.

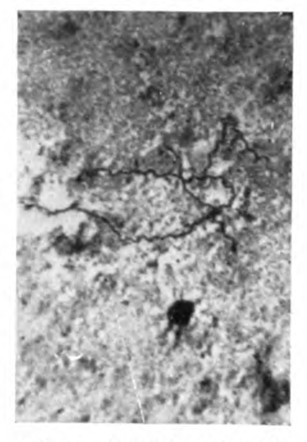


Abb. 14. Die Spirochäten sind zu einem Netzwerk zusammengelagert.

5. Kolbenkultur 4121, Stamm B 36, 27. Generation, 21 Tage. Es lassen sich in dieser Kultur viele zu Haufen verklumpte und verschlungene Exemplare nachweisen, viele sind bereits zerfallen oder in punktförmige Reste aufgelöst. An den offensichtlich degenerierten Spirochäten finden sich viele „Kreise", die auch frei neben den Spirochäten liegen können. Die Mehrzahl der Formen ist von beträchtlicher Länge, manche sind im Teilungsvorgang geknickt und einzelne an mehreren Stellen (Abb. 18). Die Färbung nach *Giemsa* ist intensiv, doch sind manche Formen im Verhältnis zu den Spirochäten von festen Nährböden zierlich und dünn. Ein normal dickes Exemplar wird von einigen deutlich dünneren Windungen fortgesetzt, die etwa ebenso lang sind, wie der dickere Teil der Spirochäte.

6. Röhrchen 4054, Stamm B 36, 26. Generation, 27 Tage. Die hier gefundenen Formen entsprechen fast ganz dem vorher angegebenen Befund. Die Spirochäten zeigen deutlich eine dem Pallidatyp ähnelnde Aufwindung, wenn auch die Windungen zuweilen nicht gleichmäßig verlaufen. Das Einzelindividuum macht einen dickeren Eindruck als die Spirochäten einiger anderer oben angeführter Kulturröhrchen.

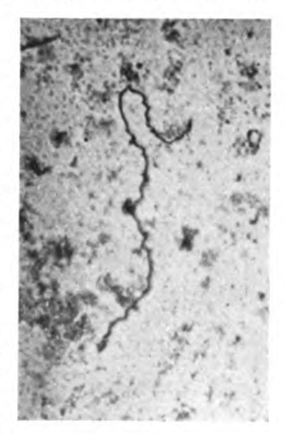


Abb. 15 zeigt eine lange Pallida, die ziemlich frei von allen Anlagerungen ist.

Die Messungen an Spirochäten aus flüssigen (Ascites-Bouillon-) Nährböden konnten leider nicht so zahlreich ausgeführt werden, wie an den oben betrachteten Spirochäten aus fester Kultur. Im ganzen wurden 54 Messungen vorgenommen. Aber auch diese verhältnismäßig geringe Zahl zeigt deutlich die stärkere Tendenz zum Längenwachstum. Vielleicht steht mit dieser Tendenz die Beobachtung im Zusammenhang, daß die Spirochäten in flüssigen Kulturen erst viel später in größerer Zahl zu beobachten sind, wie in festen Medien. Während man bei diesen nach etwa 6 Tagen die Kultur auf ihren Spirochätengehalt usw. kontrollieren kann, lohnt

sich erfahrungsgemäß die erste Öffnung der flüssigen Kulturen erst etwa nach 12—14 Tagen.

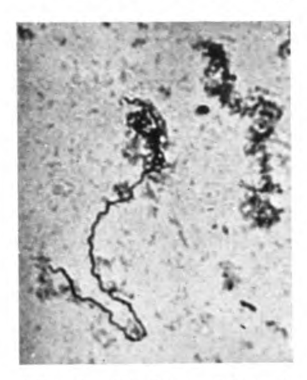


Abb. 16. Als Gegenstück dazu sehen wir eine mit zahlreichen gekörnten Detritusmassen umlagerte Form, die besonders das eine Ende fest umgeben. Ein zweites Exemplar ist so umkleidet von Detritus, daß kaum noch die Gestalt der Spirochäte zum Ausdruck kommt.

Das 16 Tage alte Kulturröhrchen zeigt an den beobachteten Maßen noch deutlich die Erscheinungen der Teilungsfähigkeit. Wenn auch schon vereinzelte Formen von beträchtlicher Länge gesehen werden, wie z. B. das Exemplar von 64 μ Länge, so nehmen doch die kurzen Formen von weniger als 10 μ den 4. Teil der Gesamtmessungen an dieser Kultur ein. An den späteren Tagen wird die Längenwachstumstendenz und das Schwinden der Teilungstendenz immer deutlicher. Exemplare von über 40, über 50, ja mehr als 60 μ sind keine Seltenheiten.

Der Durchschnitt aller Längenmessungen an Spirochäten aus flüssigen Kulturen ergibt die Zahl 22,49 μ. Diese Zahl bedeutet an sich nicht viel, sie setzt sich aber deutlich in Gegensatz zum Durchschnitt der auf festen Nährböden gewachsenen Formen (siehe die Kurve S. 326).

Anhangsweise seien noch einige Zahlen wiedergegeben, die ebenfalls von flüssigen Nährböden gewonnen, aber getrennt aufgeführt werden sollen, da es sich um einen anderen Stamm handelt.

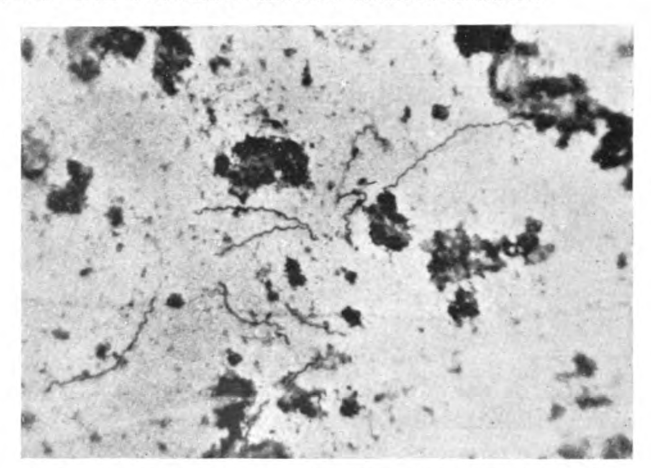


Abb. 17. 16 Tage alte Kolbenkultur in 27. Generation. Die Spirochäten sind fein und lang, Teilungsformen.

Kulturröhrchen 4020, 30. Generation des Stammes B 37, 34 Tage alt. Es seien nur kurz die wenigen Zahlen wiedergegeben, welche dartun, daß auch hier lange Formen vorherrschen; daraus ergibt sich dann ohne weiteres, daß die Konsistens

des Nährsubstrates tatsächlich Veranlassung des Längenwachstums ist und nicht etwa eine Eigenschaft eines einzelnen Stammes vorliegt. Längenmaße: 11,4—64,95.

Das Mittel (10 Messungen) beträgt 23,28 μ. Trotz der geringen Zahl der gewonnenen Werte nähert sich der gefundene Durchschnitt dem des Stammes B 36, der aus 54 Zahlen errechnet ist und wie oben erwähnt, 22,49 μ beträgt.

Neben den festen und flüssigen Kulturen gelangten einige Röhrchen zur Beobachtung, deren Medium eine mittlere Konsistenz aufweist und etwa als „schwappend" bezeichnet werden kann.

Nährsubstrat ist irgendein Serum, das nicht mit Bouillon oder Agar gemischt ist. Infolgedessen ist die Festigkeit keine konstante, sondern wechselt nach dem Zustand, der dem Nährboden bei seiner Herstellung durch Erhitzen und Erkalten verliehen wurde.

Es seien kurz die wenigen Protokolle angeführt, ohne daß es berechtigt erschiene, die Befunde im Gegensatz oder Vergleich zu den Beobachtungen aus festen oder flüssigen Kulturen zu setzen.

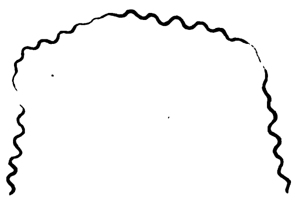


Abb. 18. Schematisierte Darstellung eines mehrfachen Teilungsvorganges. An den Knickstellen sind die verbindenden Glieder fadenartig dünn.

1. Kulturröhrchen 4000 b, 27. Generation des Stammes B 36 gezüchtet auf Ascites, 4 Tage alt. Die im Dunkelfeld beobachteten Eigentümlichkeiten der Kultur sind im Kapitel über Bewegung dargestellt. Längenmaße: 9,15—31,55. Der Durchschnitt aus 16 Messungen beträgt 16,02 μ.

2. Kulturröhrchen F 190, 27. Generation des Stammes B 36 gezüchtet auf Hammelserum, 28 Tage alt. Wir finden verhältnismäßig viele kurze Formen, die meist ziemlich regelmäßig aufgewunden sind. Teilungsformen (Knickungen) sind häufig und die Teilungsprodukte zuweilen noch durch feine Zwischenfäden miteinander verbunden. Abb. 20 gibt zwei Spirochäten wieder, die durch die lange Zwischenbrücke eines dünnen Fadens verbunden sind und außerdem an den freien Enden durch ebenfalls noch beträchtlich lange Endfäden fortgesetzt werden. Die Maße sind folgende: Endfaden 1: 3,75 μ, Spirochäte 1: 13,1 μ, Zwischenfaden: 17,6 μ, Spirochäte 2: 8,95 μ und Endfaden 2: 7,15 μ. Ferner sind in dem Präparat Zopfbildungen beobachtet. Die Färbung mit Panchrom ist ziemlich blaß, die Giemsafärbung deutlich. Längenmaße: 5,1—32,75. 6 Messungen. Die Durchschnittslänge beträgt 13,79 μ.

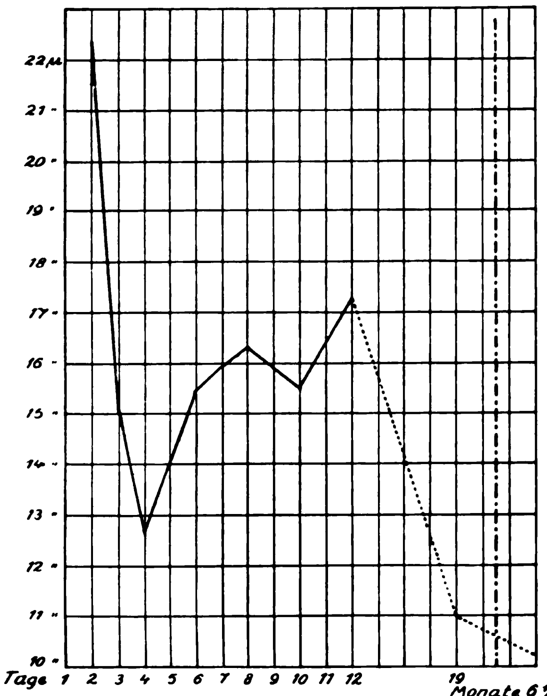
3. Kulturröhrchen 1192, 27. Generation des Stammes B 36 gezüchtet auf Hammelserum, 28 Tage alt. Wir beobachten u. a. Zopfbildungen und Formen, die sich wie in Abb. 3 ineinander drehen. Längenmaße: 9,6—32,45. 10 Messungen. Der Durchschnitt beträgt 15,92 μ.

Wie gesagt, berechtigen diese Beobachtungen zu keinen allgemeinen Schlüssen.

An fast allen Ausstrichen des Stammes B 36 konnte festgestellt werden, daß die Giemsafärbung recht kräftige Resultate ergab und stärker gefärbte Spirochäten lieferte, als es z. B. mit Hilfe der Panchromfärbung möglich war. Die von der Gewebspallida her bekannte geringe Aufnahmefähigkeit für die Giemsafarbe, welche die typischen, blassen Farbtöne erzeugt, ist also für unsere, durch lange Kultivierung veränderte Formen kein beweisendes Kriterium mehr.

Windungszahl und Länge der Teilungsglieder.

Bei der großen Menge von untersuchten Spirochäten und bei den Hunderten von Zahlen die durch Messung ihrer Länge gewonnen wurden, müßte es leicht erscheinen, jedesmal auch die Windungszahl zu bestimmen, um auf diese Weise eine Relation herzustellen zwischen der Länge des Individuums und der Anzahl der Windungen. Aber die Kulturspirochäten sind in dieser Beziehung oft ein recht wenig brauchbares Material. Die Unregelmäßigkeit in der Aufwindung der Spirale wurde bereits des öfteren betont. Daneben fallen sehr oft kurze Strecken für die Messung bzw. Zählung dadurch aus, daß die Spirochäten in einer mehrere Windungen umfassenden Ausdehnung völlig gradlinig verlaufen. Dann ist es natürlich müßig, Werte zu bestimmen und Verhältniszahlen zu errechnen. Ganz besonders ist das bei Spirochäten der Fall, die in Nährböden von fester Konsistenz gewachsen sind. Darum sind aus solchem Material nur wenig Zahlen zu gewinnen. Brauchbarer sind schon die Formen, die aus Kulturen von mittelweicher („schwappender") Konsistenz stammen und ebenso manche Bilder, die nach Spirochäten aus flüssigen Nährböden angefertigt sind. Wie zart und fein manche Gestalten aussehen können, demonstriert am besten die Abb. 11, die ja ein Photogramm in tausendfacher Vergrößerung darstellt.



Die Kurve zeigt die Längenmaße der Spirochäten an den einzelnen Tagen der Entwicklung. Auf der Ordinate ist das Alter der Kultur, auf der Abszisse die Spirochätenlänge in μ eingetragen. Die ausgezogene Linie ——— verbindet die Punkte der an den ersten 12 Tagen gemessenen und errechneten Durchschnittswerte. Sie wird punktiert ······ weitergeführt, um anzudeuten, daß die höheren Werte (19 Tage und 6½ Monate) aus Gründen der Raumersparnis zu nahe an die übrigen Zahlen gelegt sind. Die dritte Linie —·— zeigt die durchschnittliche Länge der in flüssigen Nährböden gewachsenen Spirochäten an. Die verwendeten Zahlen sind sämtlich vom Stamme B 86 genommen. Die genaueren Wertangaben finden sich im Text.

Es handelt sich bei der Feststellung der Windungszahl also darum, nur ausgesuchte Exemplare zu wählen, die irgendwelcher gerade verlaufender Strecken vollkommen entbehren. Infolgedessen mußten viele auch besonders interessante Individuen in dieser Beziehung ganz unberücksichtigt bleiben. Ebenso sind die Höchst- und Niedrigstwerte, die festgestellt werden konnten, keine absoluten. Sie beweisen weiter nichts, als daß alle kleineren oder größeren Spirochäten nicht geeignet zum Zählen der Windungen waren, indem die Unregelmäßigkeit nicht alle Windungen genau abgrenzbar erkennen ließ.



Abb. 19. Das recht dünne und lange Exemplar fand sich in einer flüssigen Kultur des Stammes B 36.

Aus flüssigen Kulturmedien fanden sich folgende brauchbare und regelmäßige Formen unter den Photographien.

Länge	und	Windungszahl
12,5	. . . .	14
13,8	. . . .	16
14,2	. . . .	17
16,15	. . . .	19
16,85	. . . .	19
18,8	. . . .	20
25,65	. . . .	22
25,8	. . . .	28
33,8	. . . .	35

Man erkennt deutlich die Proportionalität zwischen Gesamtlänge der Spirochäte und ihrer Windungszahl, wenngleich zuweilen das Verhältnis zwischen beiden schwankt. Im Durchschnitt — wenn es erlaubt ist aus diesen wenigen Zahlen den Durchschnitt zu errechnen — beträgt die einzelne Windungslänge (nicht Wellenlänge) 0,93 μ. Diese Zahl hat aber nur einen Annäherungswert.

Noch viel weniger ist es ja eigentlich berechtigt, aus einigen Zahlen aus schwappenden Nährböden das Mittel zu nehmen. Aber der gefundene Durchschnittswert von 0,83 mag wenigstens andeuten, daß die Windungen kürzer sind als bei den Formen aus flüssigen Kulturen; und das entspricht ja auch dem Eindruck, den wir bei Betrachtung der Präparate gewinnen.



Abb. 20. Zeichnung eines Spirochätenpaares, das durch einen Zwischenfaden von 17,6 μ Länge verbunden ist. Das Exemplar stammt aus einer 28 Tage alten Hammelserumkultur des Stammes B 36.

Die fünf Messungen an Spirochäten aus festen Nährböden lassen sich nicht recht mit den anderen vergleichen, da es sich z. T. um die *Löffler*sche Geißelfärbung handelt; trotzdem seien die Zahlen hierhergesetzt.

Länge	und	Windungszahl
26,7	. . . .	13
28	. . . .	11
29,7	. . . .	17
30,4	. . . .	18
39,4	. . . .	19

Diese wenigen Zahlen sollen nur die großen Unregelmäßigkeiten in der Aufwindung zeigen: Es ist z. B. ein Exemplar von 11 Windungen länger als eins von 13. Das Exemplar von 19 Windungen mißt volle 9 μ mehr als das von 18 usw. Also auch diese verhältnismäßig gut gewundenen Formen legen schon die Unzweckmäßigkeit dar, Spirochäten aus festen Kulturen zu derartigen Durchschnittsberechnungen zu verwenden.

Bei Gelegenheit der Längenmessungen konnte eine Anzahl Zahlen auch von solchen Formen gesammelt werden, die gerade in Teilung

begriffen waren. Es handelt sich um diejenigen auch im Dunkelfeld bald mehr, bald weniger häufig zu beobachtenden Spirochäten, die aus zwei im Winkel gegeneinanderstehenden Einzelteilen zusammengesetzt sind. *Noguchi*[77]) hat in seiner Arbeit: „The direct cultivation of Treponema pallidum" 1912, eine große Zahl von Kombinationen schematisch abgebildet. Er unterscheidet symmetrische, asymmetrische und irreguläre Typen und erklärt die meisten Bilder als Resultate der Längsteilung.

Auf die Besprechung der Teilung selbst muß hier, wie schon früher ausgeführt ist, verzichtet werden. Für uns handelt es sich lediglich um die Frage, ob sich in der Länge der Spirochäten, die sich teilen, Gesetzmäßigkeiten finden und ob die Einzelglieder in einem bestimmten und konstanten Verhältnis zueinander und zur Gesamtlänge stehen.

Die Untersuchung von 37 Spirochäten*) lehrt aber, daß die Länge der Spirochäten, die sich teilen, außerordentlich verschieden ist. Ganz kurze Formen werden ebenso im Zustande der Teilung angetroffen, wie außerordentlich in die Länge gewucherte. Gerade diese letzte Feststellung ist von einigem Interesse, da sie zeigt, daß die Fähigkeit des übermäßigen Längenwachstums durchaus nicht immer im Gegensatz zum Teilungsvermögen steht. Die großen Formen lassen ferner erkennen, daß ihre Teilungsfähigkeit ebenfalls von der Art des Mediums unabhängig ist, denn Spirochäten sowohl von festen, wie von flüssigen Nährböden zeigen gleichermaßen Teilungstendenzen.

Die Länge der Teilungsprodukte weist ebenfalls keine konstanten Relationen auf. Nur in 10 von 37 Exemplaren fanden sich etwa gleiche Teilstücke. In 12 Fällen betrug die Länge des kürzeren Stückes zwei Drittel des größeren; bei 7 Spirochäten war das kleinere Teilstück nur halb so lang wie das größere. Außerdem konnten einige wenige Befunde erhoben werden, in denen das kleinere Teilstück drei Viertel (4 mal), ein Drittel (2 mal), ein Viertel (2 mal) des größeren betrug. Eine Gesetzmäßigkeit kann also aus diesen Zahlen kaum abgeleitet werden.

Dickenmessung an Kulturspirochäten.

Es ist seit langem die Frage aufgeworfen worden, ob etwa Rasseverschiedenheiten der Spirochäten die Ursache sein könnten für die verschiedenen Krankheitsbilder, unter denen die Syphilis sich am Menschen äußert. Und da sind es besonders die von der gewohnten Entwicklung abweichenden Formen der Erkrankung gewesen, welche die Vorstellung eines mit besonderer Wirkungsweise oder mit einer besonderen Affinität zu irgendeinem Gewebe begabten Virus hervor-

*) Die Veröffentlichung der Längenmaße der Spirochäten und ihrer Teilprodukte mußte aus Gründen der Raumersparnis leider unterbleiben.

riefen: die Lues maligna und die Paralyse. Die Neurotropie gewisser Pallidavarietäten hat die Auffassungen von der Entstehung der Nervensyphilis lange beherrscht, ohne daß irgendwelche morphologischen Grundlagen für das Bestehen bestimmter Rassen beigebracht worden wären, wenn auch zahlreiche klinische Gesichtspunkte im Sinne des neurotropen Virus zu sprechen schienen.

Noguchi[78]) hat die Frage der Spirochätenstämme mit Hilfe seiner Züchtungsversuche zum ersten Male morphologisch in Angriff genommen. Es ist ihm gelungen, drei verschiedene Spirochätentypen zu isolieren, die ihre Gestalt konstant in sämtlichen Passagen bewahrten und sich deutlich voneinander unterscheiden ließen. Von 10 vom Kaninchen isolierten Stämmen hatten 7 eine Durchschnittsdicke der Einzelspirochäte von 0,25 μ; einer, der dünnere Typ, war 0,2 μ breit und zwei Stämme gehörten der dickeren Varietät an; diese besaßen eine Breite von 0,3 μ. Sechs direkt aus menschlicher Syphilis gewonnene Stämme wiesen die gleichen Formen auf, drei Stämme entsprachen dem mittleren Normaltyp, zwei waren dünner und einer dicker als diese. Neben diesen Unterschieden im Dickendurchmesser fand *Noguchi* gleichfalls noch konstante Differenzen in der Art der Aufwindung. Die Wellen der dickeren Formen z. B. waren ganz regelmäßig, während der dünnere Typ zahlreichere, dichterstehende, aber oberflächlichere Windungen zeigte.

Diese nach *Noguchi* klar umschriebenen Unterschiede waren aber nur dann deutlich, wenn die Kultur sich unter optimalen Bedingungen befand. Verschlechterung bzw. überhaupt eine Veränderung der Lebensverhältnisse in der Kultur verwischte sofort die Grenzen und machte eine Unterscheidung unmöglich.

Nichols[77]) gelang es, aus der Spinalflüssigkeit eine Spirochäte zu züchten, die *Noguchis* dicker Form entsprach. Als Charakteristica dieses Stammes bezeichnet er 1. die Dicke, 2. die harten, gut abgegrenzten Verletzungen mit nekrotischem Zentrum, 3 die charakteristische Lage der Läsion, 4 die kurze Inkubationszeit, 5. die Generalisierungstendenz auf Haut und Auge bei Hoden- oder Scrotum-Kaninchenimpfung.

Von anderer und gleichfalls amerikanischer Seite sind Bedenken laut geworden, über die Richtigkeit der von *Noguchi* vertretenen Anschauungen. Vor allem *Zinsser*[129]) und seine Mitarbeiter vertraten auf Grund experimenteller Untersuchungen die Meinung, daß Verschiedenheiten in der Inkubationszeit, in der Virulenz des Erregers und im Charakter der Läsionen durch Differenzen der Impftechnik zu erklären sind. Weder klinisch noch experimentell sei das Bestehen besonderer Rassen bewiesen und dünne und dicke Formen seien in demselben Präparat zu finden. Die gleiche Ansicht vertritt *Thom*[121]). Auch *Arnheim*[3]) hat sich nicht davon überzeugen können, daß man ganz bestimmte Formen, dicke, dünne und Normaltypen, generationsweise fortzüchten könnte. Von Recurrensspirochäten fand *Sterling*[118]) an einer Person gewöhnlich den gleichen Typus, doch sah er in verschiedenen Anfällen auch verschiedene Formen.

Gewissermaßen als Vorarbeiten für eine größer angelegte Untersuchung über die Stammfrage der Spirochäten habe ich an dem mir zur Verfügung stehenden Material des Wassermanninstitutes Dickenmessungen ausgeführt.

Wir haben in den bisherigen Ausführungen bereits gesehen, daß das Kulturmedium bedeutenden Einfluß auf die Gestalt der Spirochäten besitzt. Infolgedessen erwiesen sich die festen Nährböden von

vornherein wenig geeignet zu Beobachtungen, aus denen sich möglicherweise die Konstanz einer bestimmten Eigenschaft ergeben sollte. Die Nährböden flüssiger Konsistenz dagegen boten gleichmäßigere Bedingungen, so daß die auf diese Weise gezüchteten Kulturspirochäten sicher weniger durch die Art der Kultivierung bedingte Fehlerquellen erwarten ließen. Des weiteren erforderte der Vergleich der einzelnen Stämme die Anwendung der gleichen Färbung bei allen Präparaten. Es wurde die Giemsafärbung auch für diese Messungen angewandt. Wie sehr die Dicke eines Individuums von der Art der Färbung abhängt, das sieht man am besten an einem Vergleich zwischen einem derselben Kultur entnommenen Präparat, das nach *Giemsa* und einem, das mit Panchromlösung gefärbt ist. Jenes zeigt den Spirochätenleib viel dicker und intensiver gefärbt als das recht zart mit Panchrom rötlich tingierte. Aus diesen kurzen Erwägungen erhellt schon, daß den Zahlen nur relative Bedeutung zukommt und daß Breitenmessungen nicht ohne weiteres als *absolut* gültig genommen werden dürfen.

Ganz offensichtlich zeigten einige Präparate Formen von recht deutlichem Dickenunterschied. Ganz besonders auffällig war das an einem mit *Löffler*scher Geißelfärbung gefärbtem Präparat, welches inmitten ziemlich weit und flach gewundener Spirochäten von mittlerer Dicke ein Exemplar enthielt, das fein und zart gewunden war. Gerade die Tatsache, dieses Befundes bei einer Löfflerfärbung weist schon auf die variable Art der Farbaffinität der einzelnen Exemplare als eine mögliche Fehlerquelle hin; und andererseits läßt auch der feste Nährboden die Möglichkeit offen, daß an verschiedenen Stellen der Kultur verschiedene Konsistenzverhältnisse und Ernährungsbedingungen vorhanden gewesen sind, die ihrerseits den einzelnen Spirochäten den Charakter aufgeprägt haben.

Wie bei Beschreibung der Längenmessungen dargetan ist, wurden die Photogramme der Spirochäten wiederum in 20 000facher Vergrößerung episkopisch an die Wand projiziert und die Breite eines jeden Individuums an verschiedenen Stellen, die sich frei von allen Anlagerungen zeigten, mit dem Zirkel abgegriffen. Die Zahl der Messungen war verhältnismäßig gering, da eine besondere Auswahl der Photogramme notwendig war und nur ganz scharfe und klare Bilder für diesen Zweck Verwendung finden können.

Es seien hier die Dickenmessungen des Stammes B 36 wiedergegeben, da nur von diesem einen hinreichend Photographien zu erhalten waren; und zwar zunächst von solchen Spirochäten, die in festen Nährböden gewachsen und nach *Giemsa* gefärbt sind. Der Durchschnitt der Zahlen (je 3—5 Messungen an im ganzen 6 Exemplaren) in dieser Gruppe beträgt 0,28 μ.

Es folgen die Werte, die Präparate des gleichen Stammes ergaben, welche mit *Löffler*scher Geißelfärbung behandelt wurden. Ausgeführt wurden 29 Messungen an 4 Spirochäten. Der Durchschnitt beträgt 0,29.

Und schließlich seien die Dickenmessungen der Spirochäten angeführt, die aus flüssigen Kulturen gezüchtet waren. Das Mittel aus diesen 38 an 8 Spirochäten gewonnenen Zahlen ergibt ein deutlich geringeres Resultat: 0,25 μ.

—

Diese Zahlenunterschiede zeigen deutlich, wie sehr das Kulturmedium imstande ist, solche Differenzen in der Dicke der einzelnen Formen zu erzeugen, die den *Noguchi*schen Stammunterschieden ziemlich gleich kommen. Wie bereits erwähnt hat *Noguchi*[78]) einen dicken Typ von 0,3 μ, einen dünnen von 0,2 μ und einen mittleren von 0,25 μ durchschnittlicher Dicke gemessen. Wir dürfen den Stamm B 36, der unter guten Lebensbedingungen im Mittel gleichfalls genau 0,25 μ mißt, also wohl *Noguchis* mittlerem Typ zurechnen. Nur müssen wir uns hüten, Spirochäten zum Vergleich heranzuziehen, die auf festen Nährböden gewachsen sind. Wie unförmig dick der gleiche Stamm übrigens werden kann, zeigt ein Exemplar, das aus einem Nährboden mittelweicher Konsistenz stammt: Seine Dickenmaße sind 0,5; 0,5; 0,5; 044; 0,45. Es stellt allerdings eine Ausnahme dar.

Wenn wir uns die Unterschiede in der Dicke der einzelnen Stämme ansehen, die *Noguchi* publiziert hat, und die Durchschnittswerte, die wir in vorhergehendem festgestellt haben, dürfen wir nicht außer acht lassen, daß es sich tatsächlich nur um eine Differenz von einigen Hundertsteln μ handelt. Da fragt es sich denn, ob die in zufälligen Momenten beim Ausstrich, bei der Färbung und bei der Messung selbst liegenden Verschiedenheiten nicht schon zu ganz geringen Unterschieden im Resultat beizutragen imstande sind. Es ist ja Voraussetzung für diese Untersuchungen, daß ganz die gleiche Technik zu jeder Einzelmessung führt. Auch darauf soll an dieser Stelle noch einmal hingewiesen werden, daß alle gefundenen Maße ja letzten Endes nur relativen Wert besitzen, denn wir messen ja nicht das Individuum so, wie es lebt, sondern das auf bestimmte Weise, durch Fixierung, Färbung usw. veränderte Exemplar.

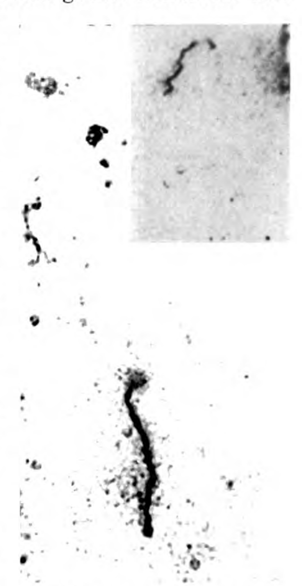


Abb. 21. Diese Spirochäte von beträchtlichem Dickenwachstum entstammt einem Nährboden von mittlerer Konsistenz. Das Alter beträgt 4 Tage.

Bei der kolossalen Vergrößerung von 1 : 20 000 stellt die äußere Umgrenzung der Spirochäte keine scharfe Linie dar, sondern ihr Körper geht allmählich in seine Umgebung über, so daß man sich zur Regel machen muß, immer die gleiche Stelle der Randzone als Grenze der Messung anzunehmen. Auf der anderen Seite ist aber auch zu bedenken, daß ein kleiner Fehler in der Messung erst durch 20 000 dividiert im Endresultat zur Geltung kommt.

In das Gebiet des Physikers gehört die Entscheidung über die Frage, inwieweit denn überhaupt das Mikroskop so kleine Objektunterschiede von Hundertsteln μ bildmäßig und objektähnlich wiedergibt. Es wird von Interesse sein, einmal zu untersuchen, ob sich der Eindruck verschieden dicker Spirochätenformen und Stämme, den wir

bei Betrachtung von Kulturen tatsächlich haben, mit Hilfe der hier angegebenen Methodik wissenschaftlich erhärten läßt.

Eine größere Anzahl von Dickenmessungen hat *Oelze*[90]) ausgeführt. An seinen sämtlichen die Breite betreffenden Zahlen (auf S. 36 und 37 seines Buches) ist ihm leider ein Druck- oder Rechenfehler unterlaufen, indem seine Angaben 10fach zu klein sind; z. B. 0,041 statt 0,41. Aber auch die korrigierten Zahlen sind wohl nicht mit meinen Befunden an Kulturspirochäten zu vergleichen, da *Oelzes* an Gewebspallidae ausgeführten Untersuchungen anders gefärbte Präparate zugrunde gelegen haben, und die Art der Färbung sicher den Messungen nur einen Vergleichswert beilegt.

Die Bewegung der Kulturspirochäten.

Die Bewegung der Spirochäten ist bereits in ihrer ersten Arbeit von *Schaudinn* und *Hoffmann*[101]) klar umrissen worden. „Die Bewegungen im Leben sind die für die Gattung Spirochäte gegenüber Spirillen charakteristischen drei Arten: Rotation um die Längsachse, Vor- und Rückwärtsgleiten und Beugebewegungen des ganzen Körpers". Diese Beschreibung scheint uns auf den ersten Blick immer noch alles zu umfassen, was zur Charakterisierung der Pallidabewegung gehört. Und doch verbergen sich eine ganze Reihe Fragen hinter ihr, die gelöst werden müssen, wenn wir die Art der Bewegung, die Organe des Antriebes, ihre Mechanik analysieren wollen.

Ein Blick ins Mikroskop lehrt uns, daß ein recht beträchtlicher Unterschied bestehen kann zwischen der Art der Bewegung, die uns als typisch von der Dunkelfeldbeobachtung der Gewebspallida in der Erinnerung ist und dem, was wir an Bewegungserscheinungen der Kulturpallidae zu Zeiten erkennen.

Recht groß ist die Zahl der Autoren, welche die Bewegung der Gewebspallida erwähnen, beschreiben oder zu analysieren versuchten. Es sei zum Vergleich zusammengestellt, wie die verschiedenen Ansichten der Autoren über Art und Weise der Bewegung bei der Gewebspallida lauten, um so die Abweichungen vom Bewegungstypus der Kulturspirochäten zu erkennen.

In seiner Arbeit „Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida" charakterisiert *Schaudinn*[99]) die Pallida mit folgendem Satz: „Die Hauptsache ist aber, daß man am lebenden Objekt erkennen kann, daß der Organismus diese typische Spirale nicht nur im Zustande der Bewegung, sondern auch beim Stillstehen aufweist, während alle übrigen ähnlichen Spirochäten diese spiralige, mit engen Windungen versehene Einrollung nur während der lebhaftesten Bewegung zeigen können, in der Ruhe aber in die flach gewundene, mehr der geraden Linie sich nähernde Gestalt zurückkehren. Das eigentümlich starre, man könnte sagen gedrechselte Aussehen der Spirochaeta pallida beruht aber darauf, daß die Spirale bei ihr präformiert ist und nur gelegentlich bei Schädigungen aufgegeben wird, während umgekehrt die übrigen Formen die enge Spirale nur gelegentlich bei lebhafter Rotation bilden, um bei Rückkehr zur Ruhe sich zu strecken." Mit *Hoffmann*[102]) zusammen charakterisiert *Schaudinn* in einer späteren Arbeit die Bewegung ähnlich: „Im Leben schraubt sich derselbe unter Rotation um seine Längsachse bald nach der einen Richtung, um nach ruckweisem Stillstand in die entgegengesetzte sich zu bewegen; auch ohne Lokomotion sieht man zuweilen undulierende Bewegungen über das ganze Gebilde laufen als Ausdruck des Spiels der undulierenden Membran. Hierzu gesellen sich biegende, schlängelnde und peitschende Bewegungen des ganzen Körpers, der demnach nicht wie bei den Spirillen eine starre Längsachse besitzt."

Die präformierte Spirale ist also das hervorstechendste Merkmal, das Gleichheit der Windungen bei Ruhe und Bewegung bedingt und nur bei Schädigungen das gedrechselte Aussehen aufgibt. Besonders groß ist die Beweglichkeit der Endgeißel, die übrigens nach *Levaditi*[55]) bis zu einem gewissen Grade unabhängig von der des Treponema selbst ist. *Erich Hoffmann*[34]) [35]) faßt in der „Ätiologie der Syphilis" das Resultat der ersten Jahre Syphilisforschung bezüglich der Bewegung der Pallida in die Worte: „Durch Rotation um die Längsachse und eigenartige pendelnde Beugebewegungen, welche sie von den lebhafteren, sich aalartig schlängelnden gröberen Spirochäten leicht unterscheiden lassen, kann die Spirochaeta pallida sich vor- und rückwärts bewegen, steht aber, wenn sie sich mit einem Ende an eine Zelle angeheftet hat, oft lange an demselben Orte still, während sie rotiert und leichte seitliche Bewegungen ausführt." Die meisten Arbeiten anderer Autoren stellen Nachprüfungen dar, die meist nur in nebensächlichen Einzelheiten Neues geben. *Hoffmanns* Schüler *Beer*[5]) beobachtet stärkere Rotation, wenn die Spirochäten mit einem Ende festhängen. Das freie Ende macht seitliche Beugebewegungen, die vielleicht noch einen verstärkten Antrieb darstellen bei dem Versuch in Zellen sich korkzieherartig einzubohren. Die Ortsveränderungen resultieren im übrigen aus Rotation und Beugebewegungen. Nach *Bondi* und *Simonelli*[7]) besitzt die Pallida eine schlangenartig wellige, äußerst rapide Bewegung, welche an die Spirochaeta Obermeieri erinnert. *Zabolotny* und *Maslakowetz*[127]) haben neben der Drehung um die Achse Schlängelungen des Organismus gesehen. Meist wird dagegen die geringe Fähigkeit, sich fortzubewegen, in den Vordergrund gestellt, so von *Mühlens*[67]), der Vor- und Rückwärtsgleiten neben der Rotation und Beugebewegungen des Körpers beobachtet. In seiner Abhandlung über Treponema pallidum in *Prowazeks* Handbuch der pathogenen Protozoen erwähnt *Mühlens*[69]) besonders lebhafte Ortsbewegungen bei Treponemen aus dem Kaninchenhoden und aus dem Blute. Geringe Fortbewegungsfähigkeit beobachtet ferner *Mucha*[65]), der außer der Rotation wellenförmige Bewegungen im Sinne der Längsachse beschreibt, deren Krümmungsradius größer ist als eine Windungshöhe, wodurch wellenförmige Krümmungen des Spirochätenleibes entstehen. Außerdem werden pendelnde und peitschende Bewegungen beobachtet „die oft bis zur rechtwinkeligen Abknickung der Spirochäten führen". Nach *Blaschko*[6]) folgen die Spirochäten dem geringsten Widerstand, nach *Buschke* und *Fischer*[9]) zeigen sie bei Lokomotion im Gewebe oft abgeflachte Windungen. *Krystallowicz* und *Siedlecki*[51]) erwähnen kriechende Bewegungen, geringe Kontraktion mit nachfolgender Erschlaffung. Die Bewegung kann manchmal so lebhaft sein, daß sie den Eindruck einer Vibration des ganzen Treponemakörpers macht, während bei langsamen Bewegungen eine Welle über den Körper hinzulaufen scheint. Gerade nach lebhaften Bewegungen steht die Pallida plötzlich still; bei Wiederbeginn laufen dann die Wellen in umgekehrter Richtung. *H. B. Fantham*[16]) kommt beim Vergleich der groben Muschelspirochäten mit der Pallida zu der Auffassung, daß die Windungen offensichtlich präformiert sind und nicht durch die Bewegung entstehen. *Sobernheim* und *Tomasczewski*[115]) konnten keine Eigenbewegung feststellen, wohl aber sahen sie eine eigentümlich zitternde oder pendelnde Bewegung, die sie nur als Molekularbewegung ansprechen. Die bohrende Rotation um die Längsachse und das elastische Biegen und Zurückschnellen sind vielleicht ebenso zu deuten. Den gleichen Mangel nennenswerter Ortsbewegungen haben *Forster* und *Tomasczewski*[20]) bei Syphilisspirochäten festgestellt, die aus Paralysegehirnen gewonnen waren. Sie schildern die sehr lebhaften Bewegungen, Drehungen um die Längsachse, zappelnde und peitschende Bewegungen, wie sie auch sonst bei den Spirochäten der frischen Syphilis als charakteristisch bekannt sind. *Margarete Zuelzer*[130]) beschreibt an der Pallida wellenförmige Bewegungen, die über die Spirale laufen, sie schließt aus

ihnen nicht auf das Vorhandensein einer undulierenden Membran. In ihrem Vortrag auf der 8. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie schreibt die gleiche Autorin: „Bei Lebenduntersuchung im Dunkelfelde von Kulturspirochäten fällt ins Auge, daß regelmäßig primäre Windungen vorhanden sind, welche bei allen Bewegungen unverändert erhalten bleiben. Diese Windungen sind unschwer zu erkennen, während ich sie bei Spirochäten am Tiere nie wahrnahm."

Die präformierte Starrheit der Plasmaspirale ist nichts Stabiles, je nach den Medien ändert sich das Aussehen der Spirochäte. Auch *Oelze*[88]) schildert die Veränderung der Bewegungsart während der Beobachtung im Dunkelfeld. Die Änderungen betreffen Höhe und Weite der Windungen. Im hängenden Tropfen ist kaum Ortsbewegung vorhanden. Die Spirochäte ist in freier Flüssigkeit hilflos. Ihr natürlicher Aufenthaltsort ist ein festes Substrat. Auf die Arbeit *Oelzes*[89]) „Über die Bewegung der Spirochaeta pallida" wird später an geeigneter Stelle einzugehen sein. Schließlich sei noch *Gande*[22]) angeführt, der Seite 7 seines kleinen Büchleins zwar nicht die Bewegungsart der Pallida schildert, wohl aber die Charakterisierung der ganzen Spirochätengruppe bezüglich der Bewegung zusammenfaßt: „Durch aktive rotierende, schlangenartige Wellenbewegungen vermögen sie ihren Körper vor- und rückwärts zu bewegen, vermögen, wie wir weiter sehen werden, noch andere für sie typische Bewegungen auszuführen, wobei es zu Knickungen und knitterigen Krümmungen des ganzen Körpers kommen kann."

Den meisten Autoren, die darüber gearbeitet haben, ist die oft recht verschieden gestaltete Bewegungsweise der Kulturspirochäte aufgefallen und sie betonen die Unterschiede, die diese von der Gewebspallida trennen. *Schereschewsky*[105]), der ausdrücklich im Dunkelfeld die Identität seiner Kulturspirochäte mit der Pallida betont, stellt eine große Variabilität in der Art der Bewegung fest. Im ganzen macht ihm die Beweglichkeit einen etwas trägeren Eindruck. *Sowade*[116]) dagegen sah lebhafte Eigenbewegung an morphologisch unveränderten Exemplaren in 3—4 Wochen alten Kulturen, die aber nachließ, je älter die Kulturen wurden. Zuweilen fanden sich noch nach $1^1/_2$ Monaten mobile Pallidae. Aus Gründen, die wir nicht kennen, erfolgt das Absterben der Spirochäten bald früher bald später, ohne daß die bewegungslos gewordenen wieder zu neuen Eigenbewegungen gebracht werden können. Die Bewegung soll man nach *Sowade*[116]) nur dann beurteilen, wenn die Kultur sich auf der Höhe ihrer Entwicklung befindet. Im festen Substrat läßt sich Ortsbewegung verfolgen, welche außerhalb der festen Bestandteile des Nährbodens, also in den Lücken lebhafter ist, so daß die Spirochäten lebhaft rotierend in Fischschwärmen ziehen. Charakteristisch für die Bewegung im festen Nährboden sind das lebhaft peitschende Schlagen der Organismen, die den Eindruck erwecken, als wollten sie sich aus dem Substrat freimachen. Daneben sind knickende Bewegungen wie in Gelenken und wellenförmige Motionen des ganzen Spirochätenkörpers zu sehen. Diese Wellenbewegungen und wellenartigen Knickungen am hinteren Ende hat auch *Szécsi*[120]) gesehen, der nach *Sowade*scher Methode seine Kulturen angelegt hat. Ebenso wie *Sowade* hat *Mühlens*[68]) an jungen, 3—6 Tage alten flüssigen Kulturen die Spirochäten oft außerordentlich lebhaft gefunden und derart, daß sie von der Gewebspallida nicht zu unterscheiden waren (Roll-, Dreh- und Knickbewegungen), während in Agar-Stichkulturen keine oder nur träge Bewegungen zu beobachten waren. Bald schon ließ die Beweglichkeit nach, so daß nach 7—9 Tagen oft kaum noch aktiv bewegliche Spirochäten im flüssigen Medium nachgewiesen werden konnten. Auch nach *W. H. Hoffmann*[42]), der *Mühlens* Versuche weiter fortgeführt hat, ist die Bewegung im festen Nährboden meist so herabgesetzt, daß Ortsbewegung nur recht langsam stattfindet, während nach Überimpfung in ein flüssiges Medium die Beweglichkeit wieder zunimmt. Im Dunkelfeld konnten regelmäßig die bekannten Korkzieherbewegungen

der Spirochäten festgestellt werden. *Arnheims*[3]) Kulturformen, die zwar dem Refringenstyp glichen und dicker waren als die Pallida, wiesen ebenfalls lebhafte Bewegungen auf.

Die Kollodiumsäckchenkulturen von *Levaditi* (*Levaditi* und *McIntosh*[57]) sind ja etwas anders zu bewerten als die sonstigen künstlichen Kulturen auf festen oder flüssigen Nährböden, zumal es sich ja auch nur um Mischkulturen gehandelt hat. Im Dunkelfeld konnten die Autoren keine Unterschiede von der Gewebspallida erkennen. Der Organismus rotiert, bewegt sich mit bestimmter Lebhaftigkeit vor- und rückwärts und zeigt pendelnde Wellenbewegungen. Die Intensität der Bewegungen kann wechseln. Weitere Wellen (ondes espacées) können vorübergehend auftreten, um bei langsamer werdender Bewegung der gewöhnlichen Spiralform wieder Platz zu machen. Nach *Proca, Danilo* und *Stroe*[94]) sind die Bewegungen der Spirochäten in Reinkulturen weniger lebhaft als in Mischkulturen. *Levaditi* und *Danulesco*[56]) beschreiben die über einen Monat alte *Noguchi*sche Kultur als unbeweglich oder sehr wenig beweglich im Dunkelfeld. Jedenfalls haben sie keine regelmäßigen Bewegungen mehr erkannt, sondern meist brüske, seitliche Motionen festgestellt, die an Refringens und Grazilis erinnern. *Noguchi*[85]) selbst polemisiert an anderer Stelle gegen die Beobachtungen *Levaditis*. Er faßt das von jenem gesehene Bild als durch Degenerationserscheinungen bedingt auf. Denn seine Pallidakulturspirochäten zeichnen sich gerade durch ihre graziös rotierende Bewegung aus, und zwar ist die Spirochäte in jungen flüssigen Kulturen besonders lebhaft und zeigt die typische korkzieherartige Bewegungsweise. Nach mehreren Wochen wird die Beweglichkeit herabgesetzt. Auf festen Agarnährböden ist gar keine Bewegung festzustellen. Den einzelnen Stämmen, die früher in ihren morphologischen Verhältnissen beschrieben sind, wohnen nach demselben Autor verschiedene biologische Eigentümlichkeiten inne; so zeigen die dünnen Formen konstant eine größere Beweglichkeit als die dicken.

Den Satz *Erich Hoffmanns*[38]), daß die Spirochaeta pallida „im Serum wie in künstlichen Nährböden abweichende Formen und uncharakteristische Bewegungen annehmen kann", können wir aus dem Material des Kaiser Wilhelm-Institutes für experimentelle Therapie ganz besonders erhärten.

Auf den ersten Blick scheint diese Bewegungsweise nicht von irgendwelchen Regeln abhängig zu sein, indem uns die eine Kultur lebhaft bewegliche Formen zeigt und die andere im Gegensatz dazu kaum irgendwelche Äußerungen der Lebenstätigkeit erkennen läßt. Näheres Zusehen aber lehrt uns, daß die Intensität und Art der Bewegung von verschiedenen greifbaren Momenten abhängig ist. Zunächst ist das Alter der Kultur ohne Frage von großer Bedeutung für das Leben, das sich in ihrem Innern abspielt. Die Schwierigkeiten in der Beurteilung dessen, was als aktive Eigenbewegung anzusehen ist, oder inwieweit eine Bewegung durch Anstoß von außen veranlaßt wird, sind die gleichen, wie sie bei der Beurteilung von Gewebspallidae auftreten können und später besprochen werden sollen. Und ganz besonders schwierig werden die Verhältnisse, wenn es sich dabei um einen festen Nährboden handelt.

Es ist bekannt, daß die Gewebspallida je nach der Konsistenz des Mediums andere Bewegungsgewohnheiten annimmt. *Oelze*[89]), der die Bewegung der Pallida besonders eingehend analysiert hat, stellt im flüssigen Medium den Mangel jeglicher Fortbewegung fest, obwohl Rotation um die Längsachse und Achsenknickung vorhanden sind. Bei der Untersuchung der Ortsbewegung hat sich mir die von *Oelze* angegebene Kammer auf das beste bewährt, denn die in jedem Deckglaspräparat vorhandenen Flüssigkeitsbewegungen machen die genaue Beobachtung der Ortsbewegung fast geradezu unmöglich. Bei Ausschaltung aller Faktoren, die imstande sind, von außen her in den Ablauf der Eigenbewegung

einzugreifen, haben wir auch bei Kulturspirochäten im flüssigen Medium eine selbständige Fortbewegung vom Ort nicht feststellen können. Das, was aber die Kulturspirochäte von der Gewebspallida im flüssigen Substrat wesentlich unterscheidet, ist der vollkommene Mangel der Rotation. Der Organismus, wie er uns in der viele Generationen hindurch in immer in der gleichen Weise ernährten und gezüchteten Kulturpallida vorliegt, ist ein beträchtlich anderer, als wir ihn in dem virulenten Syphiliserreger vor uns haben, der gerade im Begriff ist, in den tierischen Körper einzudringen. Wir haben ja früher schon gesehen, daß das gedrechselte, korkzieherartig gewundene Aussehen der Pallida mit ihrer durchaus genau zählbaren und in gewissem Sinne konstanten Windungszahl einem variableren Typ Platz gemacht hat mit weniger spiralförmig aufgerollten als loseren und weiteren Windungen, welche imstande sind, sich wechselvoll bald so, bald so zu formen. Die gröbere, unregelmäßigere Gestalt der Spirochaeta verringert die von *Oelze* mit vollem Recht betonten Schwierigkeiten in der Erklärung der Bewegung etwas, indem in unserem Fall der Entscheid, ob Rotation oder Pendelbewegung vorliegt, sich meistens leichter treffen läßt. Eine Rotation des ganzen Organismus würde eine Starrheit zur Voraussetzung haben, die jener der Gewebspallida weitgehend ähnelte. Die Rotation eines nicht aus regelmäßigen Spiralwindungen bestehenden Individuums aber müßte ein ganz wechselvolles Bild während einer einzigen Umdrehung geben, aus dem der Wechsel in der Ansicht des Fadens ohne weiteres erhellte. Das gerade Gegenteil ist aber der Fall. Es läßt sich, wenn wir uns die Zweckmäßigkeit der Bewegungen der Pallida in den verschiedenen Medien vorstellen und wenn wir uns mit *Oelze* vor Augen halten, daß sie „vor allem ein das Gewebe selbst durchkriechender Parasit" ist, wohl das vollständige Schwinden der Rotation in unseren Kulturen verstehen.

Im Reizserum verliert sich die typische Eigenbewegung, wie wir a. a. O. nachgewiesen haben, wenige Stunden nach Anfertigung des Präparates, während nur noch uncharakteristisch zuckende Bewegungen einige Tage im Höchstfall kenntlich sind. Die Spirochäte aus Kulturen, welche seit vielen Generationen keine Veranlassung mehr gehabt hat, sich in einem Medium zu bewegen, das dem menschlichen Körper entspricht, hat nun die Korkzieherbewegung ganz aufgegeben. Für sie hat es keine Bedeutung mehr, sich in etwas hineinzuschrauben und auf diese Weise vorwärts zu dringen.

Das hervorstechendste Merkmal der an unseren Kulturspirochäten wahrgenommenen Bewegungsmöglichkeiten ist das Schlagen mit den Enden des Körpers. Und zwar ist es nicht nur die Geißel, der Periplastfortsatz, sondern noch einige terminale Windungen des Spirochätenleibes selbst, welche dieses Schlagen vollführen. Diese Bewegungsart ist immer wieder bei allen Kulturen anzutreffen, wenn überhaupt noch Äußerungen des Lebens vorhanden sind.

Es bestehen verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für das Zustandekommen dieser schlagenden Bewegungen.

Zunächst könnte ja eine Rotation des ganzen Körpers die Ursache sein, bei der sich die Enden nur etwas mehr aus der Körperebene herausheben, weil sie etwas schräg zur Längsachse stehen. Daß eine solche Rotation im ganzen nicht vorliegt, ergibt sich, abgesehen von den eben schon dargestellten Gründen, aus der Tatsache, daß nicht nur einzelne Windungen, sondern alle Körperspiralen vollkommen bewegungslos verharren und nur die alleräußersten Endwindungen ihre

Drehbewegungen ausführen. Eine Rotation der Enden, d. h. also eine vollkommene Drehung um eine Achse, die der Längsachse der Spirochäten entspricht, kommt ebenfalls zur Erklärung des Mechanismus der Bewegung nicht in Frage, solange wir von der Unbeweglichkeit oder relativen Unbeweglichkeit des größeren, mittleren Spirochätenabschnittes überzeugt sind. Ein richtiges Abdrehen der beweglichen Enden müßte ja die Folge sein oder es müßte wenigstens eine lose Verbindung zwischen Körper und beweglichem Endteil nach Art eines Kugelgelenkes vorhanden sein. Eine rotierende Endwindung scheint uns allerdings vorzuliegen, aber nur in dem Sinne, daß die Spitze, also der mit dem Endfaden versehene Teil, einen Kreis beschreibt, welcher die Basis eines Kegels darstellt. Dabei soll natürlich keineswegs gesagt sein, daß ein ganz gleichmäßiger Kegelmantel von dem beweglichen Ende der Spirochäte beschrieben würde, sondern es soll der Vergleich mit dem Kegelmantel vielmehr andeuten, daß es sich bei den Exkurvationen nicht nur um Bewegungen in einer Ebene nach Art eines Pendels, sondern um Lageveränderungen in allen drei Richtungen des Raumes handelt.

Nun ist das Schlagen mit den terminalen Windungen keineswegs die einzige Art der Bewegung, die wir im flüssigen Nährboden wahrnehmen. Häufig vielmehr finden wir gerade die Endpartien der Spirochäte vollkommen ruhig liegend und ohne Zeichen jeglicher Eigenbewegung, während in der Mitte eine oder mehrere Zentren durch mehr oder weniger lebhafte Eigenbewegung auffallen. Es scheint sich prinzipiell um den gleichen mechanischen Vorgang zu handeln, wie bei der eben geschilderten Enddrehung der Pallida; nur das jetzt zwei feste Pole vorhanden sind, die zwischen sich eine pendelnde bzw. rotierende Zone fassen. Von diesen Bewegungspunkten in der Mitte einer Spirochäte laufen oft Wellen über den ganzen Körper gleichmäßig nach beiden Seiten hin, bis sie an den Enden des Individuums ausklingen. Eine Welle löst in unabläßlicher Folge die andere ab und das Spiel kann lange währen, ohne daß eine Veränderung eintritt. Ein solches Zentrum der wahrnehmbaren Lebenstätigkeit eines Spirochätenindividuums ist in der Einzahl vorhanden, wenn die Längenverhältnisse des Organismus den gewöhnlichen etwa entsprechen. Sehen wir diese Vorgänge aber bei Individuen auftreten, die an Länge den Durchschnitt überragen, so können zwei, ja drei und vier besonders lebhaft in Bewegung befindliche Partien, Ausgangszonen für die Wellen vorhanden sein. Häufig gehen die Zonen lebhafter Bewegung mit einer Verdünnung des Spirochätenleibes an dieser Stelle, einer Abflachung der Windungen und fast immer mit Winkelstellung der beiden Schenkel einher. Es resultieren die bekannten Knickbewegungen, die an der Gewebspallida oft leicht zu beobachten sind und auch an der Kultur-

pallida als charakteristisch für einen Querteilungsvorgang angesehen werden können. Wir haben Bilder vor uns, wie sie die schematische Abb. 18 zeigt. Die verdünnten Partien an den Knickstellen bewegen sich besonders lebhaft.

Bei der Besprechung der Bewegungsveränderungen in flüssigen Nährböden mag an dieser Stelle ein eigenartiges Bild wiedergegeben werden, daß auch die Art der Zweigbildungen an Spirochäten einiges Licht zu werfen geeignet ist. Im lebenden Dunkelfeldpräparat einer 17tägigen flüssigen Kultur des Stammes B 36, welcher bereits in der 27. Generation fortgezüchtet wurde, fand sich ein ziemlich langes Exemplar, das an einem Ende gespalten schien; jedenfalls zweigte sich von der Geraden, etwa 4—6 Windungen von dem einen Ende entfernt, ein Ast ab, der seinerseits gleichfalls 4—5 Windungen lang war. Nun lag aber dieser Nebenast vollkommen ruhig, während das gerade Ende der Spirochäte in gleicher Weise wie sein Gegenpol lebhaft aktiv beweglich war. Genaues Zusehen enthüllte bald, wie diese Beobachtung zu erklären war. Ein Teil des Spirochätenleibes erwies sich als deutlich verdickt auf eine Strecke, wie es die Abbildung 22 etwa zeigt. Es handelte sich ganz offenbar um eine jener Knäuelungen, die in der Literatur mehrfach beschrieben sind. Das eine Exemplar hatte sich zum großen Teil so in das andere eingedreht, daß eine Differenzierung der beiden Individuen nicht mehr möglich war, während das eine freie Ende den Prozeß nicht mitgemacht hatte, im spitzen Winkel zur Geraden des übrigen Körpers abstand und Astbildung vortäuschte (vgl. die Abb. 2 bei *Hoffmann* und *Beer*, Dtsch. med. Wochenschr. 22. 1906).

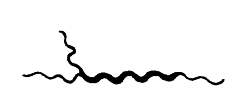


Abb. 22. Vorgetäuschte Astbildung durch zwei ineinandergedrehte Spirochäten. Man erkennt die durch die zweite Spirochäte bedingte Verdickung des mittleren Teiles der ersten Spirochäte, während ihr eines Ende seitlich absteht.

Es ist bisher nur von den Unterschieden die Rede gewesen, die die Kulturspirochäten in ihrer Bewegung von den Gewebspallidae unterscheiden. Dabei darf aber keineswegs verkannt werden, daß wir oft genug auch im Kulturmedium richtige Drehungen um die eigene Längsachse wahrnehmen. Es gehören diese Rotationen nur nicht zum notwendigen Bild und machen mehr den Eindruck einer zufälligen passiven Bewegung im Gegensatz zu dem unablässigen und gleichmäßigen Rotieren der fein und elegant gewundenen Gewebsspirochäte. Der gröbere und unregelmäßigere Bau der Kulturspirochäte, wenigstens vom Typus des Stammes B 36, ergibt, selbst wenn Rotation eintritt, an sich schon eine Art der Bewegung, die mit den korkzieherartigen Schrauben der Gewebspallida kaum zu vergleichen ist.

Die Intensität der Bewegung wechselt in den einzelnen Nährböden und ist, wie bereits erwähnt, abhängig vom Alter der Kultur. Meine Beobachtungen erstrecken sich aber gerade bezüglich der flüssigen Nährböden auf eine zu beschränkte Menge von zu verschiedenen Zeiten untersuchten Röhrchen, so daß es nicht möglich ist, genauere Zahlen über Ansteigen und Abklingen hinsichtlich der Bewegung zu geben. Hier sei nur soviel gesagt, daß ich sehr lebhafte Bewegungen vom 16. Tage seit Beschickung des Röhrchens bis zu 4 Wochen gesehen habe. Später und in einzelnen Röhrchen, die aus ungeklärten Gründen irgendwelchen Hemmungen unterworfen gewesen sind, auch schon zu Zeiten, wo sonst gerade das Optimum der Bewegungen vorhanden zu sein pflegt, verringert sich die Lebenstätigkeit zu nur noch spärlichen und trägen Bewegungen, die schließlich als mehr oder weniger häufig auftretende Zuckungen imponieren, und nur einen immer geringer werdenden Prozentsatz der Individuen betreffen, während die Mehrzahl bereits regungslos dem Spiel der Submikronen und Flüssigkeitsströmungen preisgegeben ist.

Die Bewegung der Spirochaeta pallida im festen Substrat gestaltet sich etwas anders als es eben für den Nährboden flüssiger Konsistenz dargetan wurde. Während wir dort beträchtliche Lebhaftigkeit finden, sehen wir hier weit mehr Ruhe und Langsamkeit. Ein Kulturröhrchen mit festem Nährboden und ganz besonders auch das aus solchem Material hergestellte Deckglaspräparat, stellt ja kein einheitliches, homogenes Agens dar, sondern wir haben feste Partien, die durchzogen und durchfurcht werden von Flüssigkeitsrinnen. Je nach der Art des Mediums also werden wir auch die Spirochäten in verschiedenartiger Bewegung finden. Das Individuum, das in die Flüssigkeitsströmung einer freien Rinne hineingelangt, wird sogleich mehr oder weniger schnell mit fortgerissen je nach der Strömungsbildung, der das betreffende Präparat nun einmal unterworfen ist. Im eigentlichen festen Substrat selbst kommt es nicht zur Rotation. Die Spirochäte schlägt vielmehr unregelmäßig bald mit dem einen, bald mit dem anderen Ende gewissermaßen tastend, wo für sie der Ort des geringsten Widerstandes liegt. Längere Zeit aber kann sie auch ganz in Ruhe verharren und nur dann und wann durch eine geringe Zuckung oder eine Lageveränderung andeuten, daß sie keineswegs das Leben verloren hat. Die Exemplare, die mit dem einen Ende etwa in eine weniger Widerstand leistende Zone, also in den freien Raum einer Rinne hineinragen, zeigen eine besonders intensive Tätigkeit. Sie schlagen nicht nur lebhaft mit den terminalen Windungen, sondern pendeln mit dem ganzen freien Ende umher, so daß sie den Eindruck erwecken, als wollten sie nun auch den letzten Rest des Körpers aus seinem Gefängnis befreien. Die Ortsbewegung in der Flüssigkeitsrinne ist ja sicher meist, wenn nicht immer,

eine passive. Aber im festen Substrat sehen wir zuzeiten tatsächlich eine geringe Vorwärtsbewegung. Es mag sich aber da um geringe Konsistenzunterschiede handeln, denn wie wir gleich sehen werden, beobachten wir die charakteristischste Pallidabewegung und auch Fortbewegung in einem Medium mittlerer Konsistenz. Im festen Nährboden begegnen wir oft Formen, die an Länge die gewöhnliche Pallidalänge weit überragen. Diese Individuen sind meist vollkommen bewegungslos, dagegen zeigen kürzere Spirochäten die bedeutendste Beweglichkeit.

Bezüglich der Lebensdauer — korrekter müßte man sagen: Erhaltung der Beweglichkeit, denn bekanntlich geht mit dem Aufhören der Bewegung noch keineswegs jede biologische Wirksamkeit, also doch Lebensfähigkeit, verloren — bezüglich der Lebensdauer also gilt, was vorher von flüssigen Nährböden gesagt ist: Manche Röhrchen weisen bereits zu Zeiten kein Leben mehr auf, wenn andere noch keineswegs an Lebensenergie eingebüßt haben. Die Gründe dafür sind uns verborgen, im allgemeinen aber gestaltet sich Zu- und Abnahme der Lebensfähigkeit folgendermaßen:

Das Kulturröhrchen, an dem die Veränderungen in der Beweglichkeit gezeigt werden sollen, ist die 27. Generation des Spirochätenstammes B 36, Nr. 4253. Der Nährboden Ascitesserum. Impftermin 11. III. 1921. Es wird an dieser Stelle nur das wiedergegeben, was direkte Beziehung zur Bewegung hat. Die übrigen Beobachtungen sind an anderer Stelle verwertet.

Am dritten Tage nach der Überimpfung sind nur einige kaum bewegliche Spirochäten von wenigen Windungen gefunden. Am vierten Tage ist ihr Auftreten schon reichlicher. Sehr viele Exemplare haften zusammen, zu zweien, mehreren oder vielen, sie sind in Teilung begriffen. Die Bewegungen werden verhältnismäßig langsam ausgeführt. Der fünfte Tag zeigt noch zahlreiche Formen ohne Bewegungsäußerung, ferner solche, die in weniger konsistenten Teilen des Präparates liegend rotieren. Auch am zehnten Tag hat sich das Bild noch wenig geändert, besonders die ganz festsitzenden Formen weisen deutliche Eigenbewegung, Knickungen, Schlagen mit den Enden auf. Erst am zwölften Tag finden wir die Kultur auf dem Höhepunkt ihrer Beweglichkeit, lebhafte Rotation an Stellen, deren Konsistenz etwas weicher ist, lebhafte Peitschbewegungen mit den Enden und Wellen, die über den Körper hinlaufen. Dasselbe Bild wird einige Tage lang festgehalten, aber am 22. Tage hat diese Kultur schon viel von ihrer Lebhaftigkeit verloren.

Die Untersuchung anderer Kulturröhrchen fördert ähnliche Resultate zutage. In den ersten Tagen nach der Überimpfung spärliche Spirochäten, die oft nicht besonders beweglich sind, zuweilen aber auch schon genau so intensiv wie in den Zeiten der höchsten Bewegungsintensität mit den Enden schlagen und rotieren. Immer wieder sehen wir zahlreiche Agglomerationsformen auftreten, und zu sog. Zöpfen ineinander verknäuelte Formen, deren Einzelindividuen oft intensivste und voneinander unabhängige Bewegungen ausführen. Auch diese Bilder sind für die ersten Tage nach der Überimpfung charakteristisch. Die volle Lebhaftigkeit kann schon vom 4. Tage ab vorhanden sein.

Lebensäußerungen lassen sich zuweilen noch recht lange nachweisen, wenn auch nach einigen Wochen die Intensität der Bewegung sehr herabgesetzt ist. Drei Monate nach der Überimpfung habe ich in einem Falle zwar langsame, aber deutliche Bewegungen feststellen können und sogar ein $6^1/_2$ Monate altes Kulturröhrchen ließ noch geringe zuckende Bewegungen besonders der kurzen Formen erkennen, während allerdings die meisten Spirochäten bereits bewegungslos waren.

Das Optimum ihrer Lebensbedingungen scheint die Pallida zu haben, wenn sie in einem Substrat gezüchtet wird, das eine mittlere Konsistenz hat, und als fast weich oder schwappend bezeichnet werden könnte. Ein Substrat dieser Festigkeit bedingt Bewegungen, die denen sehr nahe kommen, welche wir von der Beobachtung lebender Pallidae einer syphilitischen Efflorescenz her kennen. Noch verhältnismäßig alte Kulturröhrchen von 37 und 39 Tagen erwecken den Eindruck höchster Lebenstätigkeit. Die Spirochäten schrauben sich durch den Nährboden hin, indem sie Rotationsbewegungen um die eigene Längsachse ausführen. Sie verändern also deutlich ihren Standort und sind imstande, sich bald nach dieser und bald nach jener Richtung vorwärts zu bewegen. Neben der Rotation sehen wir lebhafte Tast- oder Pendelbewegungen mit einem oder beiden Enden, daneben Einknickungen des Spirochätenleibes bald nach dieser, bald nach jener Seite. Dazwischen liegen dann Exemplare, die die Fähigkeit der Bewegung bereits verloren haben oder sie wenigstens vorübergehend aufgeben, und andere wieder, die mit dem größten Teil ihres Leibes bewegungslos sind, während einige Windungen etwa in der Mitte des Körpers lebhaft schwingende Bewegungen vollführen.

Oelze[89]) ist bezüglich der optimalen Lebensbedingungen zu einem ähnlichen Resultat mit der Gewebsspirochäte gekommen. „Seine Versuche ergaben, daß eine Mischung von 5% Gelatinegel verdünnt, mit gleicher Menge Serum zum unverdünnten Sekrettropfen hinzugefügt, ein geeignetes Substrat darstellt. Herstellung und Untersuchung des Präparates muß bei Körpertemperatur erfolgen.“ Daß auch ich im Wärmemikroskopschrank meine Beobachtungen anstellte, bedarf wohl kaum der Erwähnung.

Die von *Oelze* in der gleichen Arbeit niedergelegte Beobachtung, daß die Spirochaeta pallida durchaus nicht das starr präformierte Gebilde darstellt, für das man sie lange gehalten hat, findet an den Kulturspirochäten noch viel mehr seine Bestätigung. Im festen Substrat mehr noch als im flüssigen verändert die Spirochäte ihre meist nicht gleichmäßigen, verschieden tiefen Einzelwindungen. Sie nimmt für Augenblicke gestrecktere Gestalt an, um sich dann wieder in Windungen zu legen.

Wir haben in vorstehendem schon mehrfach den Vergleich gezogen zu dem, was *Oelze* an Gewebsspirochäten gefunden hatte und haben manche seiner Beobachtungen bestätigt gefunden, wenn die Befunde auch durch die Kulturbedingungen oft nicht unwesentlich beeinflußt waren. Es sei aber noch an Hand der Literatur auf Parallelen hin-

gewiesen, die zwischen unseren Spirochäten und anderen Arten bezüglich der Bewegung zu ziehen sind, um so vielleicht dem Mechanismus der Bewegungen nahezukommen.

Die Betrachtung der Spirochätenarten, die der Syphilisspirochäte morphologisch besonders nahestehen, lehrt über die Bewegung nichts, was von jener abwiche.

Nach *Hoffmann*[39]) sind die Mittelformen des Mundes in ihren Bewegungen der Pallida ähnlich, doch weniger steif. Und auch *Noguchi*[75]), der die einzelnen Pallidaverwandten, die er in die Gattung Treponema einordnet, ganz besonders genau analysiert hat, findet in der Art, sich zu bewegen, keine Charakteristica. So beschreibt *Noguchi*[83]) die Bewegung des Treponema calligyrum als Rotation, zuweilen Undulation, selten peitschenartiges Schlagen. Während der Rotation verändern sich Tiefe und Weite der Windungen. Treponema mucosum bewegt sich in gleicher Weise. Die neue Spirochaeta cuniculi, über die die letzte Zeit so viele Arbeiten hervorbrachte, ist nach *Kolle, Ruppert* und *Möbius*[48]) durch schrauben- und korkzieherartige und durch weit ausholende peitschende Bewegungen ausgezeichnet, wobei die endgewundene Spirale fast unverändert bleibt. Die starke Flexibilität ist auch bei diesen Formen wie bei der Pallida so in die Augen fallend, daß sie ein Charakteristicum der ganzen Gruppe darstellt.

Die Spirochaeta refringens wird von *Noguchi*[79]) bezüglich ihrer Bewegung so geschildert: Die flagellenähnlichen Anhänge rotieren um ihren Ansatzpunkt, dabei kann der Körper bewegungslos sein, oder Wellen können über ihn hinziehen, in denen konvexe Partien konkav werden und umgekehrt. Die Wellen beginnen an dem einen Ende, laufen über den ganzen Körper hin oder stoppen nach ein paar Windungen wieder ab. Die Bewegung der Spirochaeta bronchialis analysiert *Fantham*[17]), indem er selbst auf die Schwierigkeiten des Unterfangens hinweist, folgendermaßen: Während der Drehung um die Längsachse bewegt die Spirochäte sich vorwärts. Die Bewegung besteht aus zwei Komponenten, nämlich erstens einer wellenförmigen Flexion und zweitens einer korkzieherartigen Bewegung, die von der Membran abhängig ist. Auf die Art der Membran sei hier nicht weiter eingegangen. — Zum Schluß soll noch kurz die Bewegungsweise der Leptospiren angeführt werden, deren Bewegungsart sich nach den Autoren in verschiedene Komponenten gliedert. Drehung um die Achse, korkzieherartige Rotation, peitschende Bewegung mit den Enden, lebhafte Vorwärtsbewegung oder Stehenbleiben an der gleichen Stelle, schlangenartige Bewegungen, indem eine feine Welle über den Leib läuft wie die Kontraktionswelle eines Muskels [*Inada, Ido* usw.[46])]. Ähnliches beschreiben an den von ihnen gesehenen Formen *Noguchi*[86]), *Hoffmann*[39]), *Bach*[4]).

Die Bewegungsorganelle.

Die Mechanik der Bewegung der Spirochäten und damit die Kenntnis der Organe bzw. Organellen, welche der Lokomotion dienen, liegt noch sehr im unklaren. Wohl haben eine große Anzahl Autoren Theorien aufgestellt über das Wie aller der Erscheinungen, die wir im vorhergehenden besprochen haben. Aber über Theorien und über einzelne Beobachtungen ist man nicht hinausgekommen. Das liegt vor allem an der Schwierigkeit der Untersuchung, die es infolge der Kleinheit des Organismus fast unmöglich macht, Struktureinzelheiten richtig darzustellen und zu erkennen und das Erkannte zu deuten, ohne vor

gefaßte Ideen über Zugehörigkeits- und Verwandtschaftsverhältnisse unbewußt mit zu verarbeiten. Die Verhältnisse liegen ja auch nicht so einfach, daß wir nun nach einem einzigen bestimmten Organell zu suchen hätten, das, wenn es einmal dargestellt ist, den Bewegungsmechanismus restlos klarlegt; sondern die verschiedenen Bewegungsarten und Erklärungsmöglichkeiten sind so kompliziert, daß sie auf einen zusammengesetzten Bewegungsapparat hindeuten. Darauf hat schon *v. Prowazek*[95]) bei Betrachtung der Hühnerspirochäten hingewiesen. Und das Studium der großen Gegensätze, die wir unter den Kulturpallidae besonders beim Vergleich mit dem aus menschlicher und tierischer Syphilis stammenden Gewebsspirochäten gefunden haben, weist noch vielmehr auf den komplizierten Bau des Apparates hin, der diese Bewegungen bedingt.

Die Beschäftigung mit den Bewegungsorganellen der Pallida fordert zum Vergleich heraus mit jenen Bildungen, die wir an mehr oder weniger entfernt in der Verwandtschaftsreihe stehenden Organismen kennen, mit anderen Spirochäten nicht nur wie Cristispiren und ähnlichen Formen, sondern mit den sich drehend bewegenden Cyanophyceen, Arthrospiren und Spirulinen, und den Spirillen, welche allesamt Eigentümlichkeiten analoger oder homologer Art besitzen, während andere Eigenschaften wieder eine deutliche Scheidung der Pallidaverwandten von diesen Organismen verlangen. Die Abhandlung dieser interessanten Dinge soll an dieser Stelle bei der Fülle des Stoffes aber nur soweit geschehen, als es die Kenntnis von den Verhältnissen bei der Pallida zu fördern geeignet ist.

Die für die Praxis der Luesbekämpfung entschieden außerordentlich fruchtbare Hypothese der Protozoennatur der Spirochäten hat die Entdecker veranlaßt, ein Homologon zur undulierenden Membran der Trypanosomen zu suchen. Während in dem ersten vorläufigen Bericht *Schaudinn* und *Hoffmann*[101]) noch schreiben: „Die Andeutung einer undulierenden Membran ist zuweilen wahrzunehmen", drücken sie sich in einer späteren Arbeit „Über Spirochaeta pallida bei Syphilis" schon bestimmter aus: „Auch ohne Lokomotion sieht man zuweilen undulierende Bewegungen über das ganze Gebilde laufen als Ausdruck des Spiels der undulierenden Membran." Ganz klar verficht später *Schaudinn*[99]) seine Auffassung der undulierenden Membran mit den Worten: „Mit dieser Methode (*Löffler*sche Geißelfärbung) habe ich zum ersten Male die undulierende Membran der Spirochäten so deutlich darstellen können, daß ich sie photographieren konnte, und allmählich bei diesen Studien das Auge im Erkennen dieses Gebildes so geübt, daß ich jetzt auch bei Giemsafärbung und am lebenden Objekt ohne Schwierigkeit die undulierende Membran differenzieren kann." Später hat *Schaudinn*[100]) seine Auffassung dessen, was er zuerst für die undulierende Membran gehalten hat, wieder korrigiert. 1907 schreibt er von der Pallida, daß eine undulierende Membran nicht nachzuweisen sei, auch nicht nach *Löffler*. Gerade die undulierende Membran hat besonders das Interesse der Forscher auf sich gezogen, glaubte man doch ihr Vorhandensein oder Fehlen als Beweis für oder gegen die tierische oder pflanzliche Natur des neu entdeckten Organismus verwerten zu können. Eine weitere Unterstützung fand diese Ansicht vom Vorhandensein der undulierenden Membran u. a.

durch die Arbeiten *von Prowazeks*[96]), der an den Spirochäten des Ulcus tropicum und an der Buccalis eine undulierende Membran feststellte. Ebenso beobachteten *Hoffmann* und *v. Prowazek*[41]) an der Spirochaeta balanitidis die undulierende Membran als eine dichtere, stärker lichtbrechende Kontur des bandförmigen Leibes, „die selbst in der Ruhelage der Spirochäte in geeigneten Momenten sich in scharf ansteigende Wellen, Berge und Täler legt, und auf die in erster Linie das obenerwähnte, auffallende Spiel von über den Zelleib hinlaufenden, optisch durch ein höheres Lichtbrechungsvermögen ausgezeichneten Knotenpunkten zu beziehen ist". Von der Pallida selbst aber sagt *Hoffmann* später in der „Ätiologie der Syphilis": „Eine undulierende Membran konnte bei der Spirochaeta pallida nicht dargestellt werden." Schließlich ist noch *Hartmann* anzuführen, der in seinem Praktikum [*Kißkalt* und *Hartmann*[28])] die sog. undulierende Membran vertritt. Im Gegensatz dazu ist die Zahl der Untersucher groß, die das Vorhandensein einer undulierenden Membran nicht beobachtet haben und diese daher ablehnen. Einige seien angeführt: *Forest*[19]) ist durch Quellung das Sichtbarmachen der undulierenden Membran nicht gelungen. *Arnheim*[3]) sah sie bei Kulturspirochäten ebenfalls nicht. *Nakano*[72]), *Meirowsky*[62]), *W. H. Hoffmann*[42]), *Krystallowicz* und *Siedlecki*[51]), *Schellack*[103]), *Gross*[27]), um nur einige der Bekanntesten herauszugreifen, lehnen die undulierende Membran bei der Pallida bzw. bei den Spirochäten überhaupt ab. Auch *Swellengrebel* will die undulierende Membran nicht als prinzipielles Unterscheidungsmerkmal zwischen Spirochäten und Spirillen anerkennen, da die kleinen Spirochätenformen überhaupt keine solche Membran besitzen. *Levaditi*[54]) meint, daß die von *v. Prowazek* durch Zusatz von Medikamenten deutlich gemachte undulierende Membran durch Schädigungen bedingt sein könnte. *Herxheimer* und *Löser*[32]) haben zuerst einen in blau gefärbten Präparaten den Organismus umgebenden Streifen als undulierende Membran angesprochen, sich aber später von der Unrichtigkeit dieser Ansicht überzeugt. *Noguchi*[75]) findet bei Refringens keine undulierende Membran und ebenso bei den übrigen Treponemen.

Zuweilen allerdings finden wir die undulierende Membran auch beschrieben, ohne daß die Autoren in ihr ein Homologon zur undulierenden Membran der Trypanosomen sehen wollen. Wir kommen damit zur Betrachtung der Hülle, die den Spirochätenleib umgibt, und ihren Differenzierungen, welche den Gedanken an das Bestehen einer undulierenden Membran nahegelegt haben. *Hartmann* und *Schilling*[29]) sagen in ihrem Lehrbuch von den Spirochätoideen: „Sie besitzen nicht wie die Bakterien eine feste Hülle, eine Zellmembran, durch die hindurch die Osmose erfolgt, sondern eine zarte Haut: Pellikula oder Periplast." Es mag an dieser Stelle die Definition des Periplast nach *v. Powazek*[41]) angeführt werden, damit über den Begriff Klarheit herrscht. „Unter Periplast versteht man die membranartige, nach *Giemsa* rot färbbare, mit Trypsin und Pepsin unverdauliche Hülle der Trypanosomen und Spirochäten, die mit der Pellicula der Ciliaten zu vergleichen ist, und die vielleicht zum Teil aus Lipoiden besteht. Ektoplasma ist die äußere, breitere Differenzierung des Zelleibes, die oft unmerklich in das Endoplasma übergeht, rein plasmatischer Natur ist und manchmal nach der Peripherie zu eine alveolare Struktur (Alveolarsaum) besitzt. Tinktionen gegenüber verhält sich das Ektoplasma nie so different wie die eigentlichen Membranen, Pelliculae usw."

Nun gehört nach *Keysselitz*[47]) zum Nachweis der undulierenden Membran die Feststellung des Randfadens: „Wo der Zelleib selbst bandförmig ist, ist der Nachweis dieser Fibrille als einer stärker lichtbrechenden Grenzleiste genügend und allein maßgebend (*v. Prowazek*)"; und weiter: „Der eine Rand des Bandes ist von einer stärkeren Linie, die sich durch erhöhte Lichtbrechung auszeichnet,

umrissen. Sie entspricht der undulierenden Membran, die nichts anderes als eine von einer Geißel (Geißelsaum) umgrenzte Verbreiterung des an und für sich schon platt bandförmigen Zellkörpers ist."

Nun ist der Körper der Pallida aber rund, so daß von einer Verdickung und einer Umschlagsfalte bei ihr keine Rede sein kann. Nach *Hartmann*[29]) genügt aber schon der Nachweis elastischer Faserung zur Auffassung als undulierende Membran und damit der Spirochäten als Protozoen. Andere Autoren sind entgegengesetzter Meinung. So bestreitet *Gross*[27]) den fibrillären Periplast und will keine wesentlichen Unterschiede zur Membran der Bakterien erkennen. *Schellack*[103]) nimmt wohl einen fibrillären Periplast als vorhanden an. Das Vorhandensein einer undulierenden Membran aber wird geleugnet. Für *Schellack* genügt also der Nachweis von Fibrillen nicht, um daraus auf eine undulierende Membran zu schließen. An Spirochaeta balbiani schildert *Hölling*[45]) die Struktur der Hülle: „Die Spirochäten besitzen eine zarte, aus dem Körperplasma differenzierte, alveoläre Hülle (Periplast), die leicht zerstörbar ist, in keiner Weise formgebende Eigenschaften besitzt und sich in hypotonischen Medien vom Körper abhebt." Diese aus Fibrillen bestehende Periplasthülle bringt in Gemeinschaft mit dem elastischen, chromatisch-plasmatischen Binnenkörper die Bewegung hervor. *Kraus*[49]) beobachtete im Deckglaspräparat an der Pallida Auffaserungen und später körnchenartigen Zerfall als Degenerationserscheinung. Auflösungsversuche infolge Zuführung verschiedener Substanzen (Saponin, gallensaures und taurocholsaures Natrium), ferner Verdauungsexperimente mit Pepsin und Salzsäure sind am besten dazu angetan gewesen, Licht zu bringen in die schwierigen Strukturverhältnisse des Spirochätenleibes und seiner Hülle. So kommt *Siebert*[114]) auf Grund dieser Versuche zu dem Resultat, daß sich das Lipoid des Periplast löst, die chromatischen Körnchen des Spirochätenkörpers sich verändern, daß keine undulierende Membran vorhanden sei, da die hierzu notwendige Fibrille fehle und daß schließlich der Periplast sich auflöse im Gegensatz zu der größten Zahl der Bakterien. Nach den Untersuchungen desselben Autors ist der Periplast nicht direkt verdaubar, es kann also kein Teil des Ektoplasmas, sondern muß eine besonders differenzierte Umhüllung des Leibes sein. Nach *Fantham*[16]) ist die Membran ein seitlicher Auswuchs des Periplastes, aber nicht mit der undulierenden Membran der Trypanosomen vergleichbar. Diese Membran zeigt sich im gefärbten Präparat je nach dem Bewegungsstadium, in dem das Individuum fixiert wurde, als verschieden gekrümmte Linie an. Die zarte Membran (Periplastscheide oder Cuticula), die den protoplasmatischen Inhalt des Körpers dicht umgibt, ist im Leben und bei Färbung meist unsichtbar und kann nur mit viel Schwierigkeit losgelöst werden. Diese letzten Beobachtungen sind von *Fantham* an Recurrensspirochäten gemacht worden. Die Spiralmembran setzt sich aus Myonemen zusammen [*Ward*[125]) und *Fantham*[16])]. Nach *Gonder*[25]) sind die pathogenen Spirochäten (Spironemen) von einem fibrillären Periplast umscheidet, sie besitzen keine starre Membran, da sie ja flexibel sind. *Margarete Zuelzer*[130]) betont, daß es wohl unmöglich sein dürfte, cytologische Feinheiten mit unseren optischen Hilfsmitteln nachzuweisen. So kommt man gerade bezüglich der Frage des Achsenfadens nicht viel über Vermutungen hinaus. Wenn, was doch anzunehmen ist, die Spirochaeta pallida in die Gattung Spirochaeta einzuordnen ist, muß, nach *Zuelzer*[131]), die Übereinstimmung mit dem Bau der Spirochaeta plicatilis gefordert werden. Es müßte also ein Achsenfaden vorhanden sein, der das spiralig aufgewundene Protoplasma durchzieht. Schon 1906 hat *Löwy*[60]) einen hellrot färbbaren Achsenfaden bei der Pallida beschrieben, der von einer stark lichtbrechenden Spirale umgeben ist. Er stellt sich damit auf den Boden der Anschauungen *Bütschlis*. Nach *Noguchis*[86]) Untersuchungen soll den Leptospiren kein Spiral-

körper zukommen. *Hoffmann* (Ätiologie) konnte den axialen Kernstab bei der Pallida nicht darstellen. Auch noch andere Beobachtungen, die oft und von vielen Autoren an der Pallida und ihren Verwandten gemacht sind, weisen darauf hin, daß ein deutlicher Unterschied zu machen ist zwischen der Inhaltsmasse der Spirochäte und ihrer Umhüllung. Gar nicht so selten sieht man Exemplare, die bei sonst ganz kontinuierlichem Verlauf plötzlich eine Lücke, eine helle Stelle aufweisen. Während hier der Plasmafaden deutlich unterbrochen ist, lehrt genauere Betrachtung, daß die Konturen erhalten sind und die Lücke im Faden seitlich genau wie den übrigen mit Inhalt gefüllten Teil begrenzen. Das Protoplasma schneidet scharf ab und setzt sich jenseits der Unterbrechung ebenso scharf beginnend fort. Nach Angabe von *Gleitsmann*[23]) sahen *Balfour* und *Hindle* doppelt konturierte Spirochäten als zurückgelassene Scheiden an, deren Inhalt bereits durch irgendeinen Auflösungsprozeß verschwunden ist. Ein Analogon zu den erwähnten Protoplasmalücken findet sich, wie besonders *Hoffmann*[41]) erwähnt hat, an der Spitze der Spirochäten, indem dort dadurch helle Stellen entstehen, daß das Plasma geschrumpft ist bzw. sich zurückgezogen hat. Eine Abbildung dieser Art (von Spirochaeta buccalis) befindet sich in Abb. 13c der Arbeit von *Hoffmann* und *v. Prowazek* über Balanitis und Mundspirochäten. Die chemische Natur des Periplastes zu klären, ist durch die erwähnten Einwirkungsversuche von Medikamenten versucht worden. Man hat auf Chitin und celluloseartige Bestandteile geschlossen, und *Gande*[22]) ist der Meinung, daß auch eine Eiweißkomponente vorhanden sein muß, denn die bei der Teilung zu beobachtende Dehnung, welche zu einem Ausziehen der Membran in mehr oder weniger lange Spitzen führt, kann wohl nur einem eiweißhaltigen Stoff möglich sein.

Damit kommen wir zur Besprechung der Gebilde, die als Geißeln oder Flagella zu bezeichnen sind oder besser den Namen Periplastfortsätze verdienen, da sie sich von den echten Geißeln der Bakterien prinzipiell unterscheiden.

In ihrer ersten Arbeit stellen *Schaudinn* und *Hoffmann*[101]) fest, daß sie von Geißeln nichts haben wahrnehmen können, doch erwähnen sie schon das spitze Zulaufen der Enden. Mit Anwendung der *Löffler*schen Geißelfärbung konnte *Schaudinn*[99]) dann an der Pallida im Gegensatz zu anderen Spirochäten an jedem Ende der Spirale eine lange zarte Geißel zeigen. „Der Periplast scheint mir ringsum gleichmäßig entwickelt, sich an beiden Enden verjüngend, in die Geißeln auszulaufen, die etwa die Länge von 4—6 Windungen des eigentlichen Spirochätenkörpers besitzen.“ Diese Körperfortsätze, die *Schaudinn* also gleich richtig als Periplastbildungen und nicht als Homologon der Bakteriengeißel erkannte, wurde dann von so vielen Autoren gesehen, daß sich die Angaben darüber nicht alle aufzählen lassen. Neben *Schaudinn* beobachtete *Herxheimer*[31]) die Endfäden zuerst, der zuweilen zwei Geißeln an einem Pol gesehen hat. In der Ätiologie der Syphilis schildert *Hoffmann* die einschlägigen Verhältnisse mit folgenden Worten: „Sie (die Geißeln) finden sich an beiden Enden, sind außerordentlich dünn und bisweilen gewellt und haben nicht selten die Länge von 3—4 Windungen; mitunter sind an einem Pol 2 solche Endfäden vorhanden; nie finden sich Geißelbüschel oder seitlich ansetzende Geißeln.“ Die Geißelbüschel, die zuweilen von einzelnen Autoren beschrieben sind, werden durch Maceration des Endfadens erklärt [*Gonder*[25])]. Diese Macerationsmöglichkeit des Endfadens würde also darauf hindeuten, daß die Endfäden aus feinsten Fäserchen wie das übrige Periplast sich zusammensetzen müssen. Und in der Tat sprechen auch einzelne Autoren die Meinung aus, daß die Myophane des Periplasts sich bis in die Geißel hinein fortsetzen. So diskutiert *Forest*[19]) die Möglichkeit dieser in die Geißeln fortgesetzten

Fibrillen. Nach demselben Autor trägt die Pallida meist eine Geißel an jedem Ende; zuweilen gelingt es nicht, an einem Ende das Fädchen zu entdecken, aber genaue Betrachtung bringt doch in vielen Fällen auch am scheinbar unbegeißelten Ende den Endfaden zum Vorschein. Die vorher erwähnte und von mehreren Autoren gemachte Beobachtung von 2 Geißeln an einem Ende ist als Stütze für die Annahme der Längsteilung benutzt worden; und in der Tat erscheint diese Erklärung plausibel; es darf aber nicht außer acht gelassen werden, daß die Vorstellung der Macerationsmöglichkeit ohne Schwierigkeit auch dazu führen kann, als Ursache der Endfadenverdoppelung eine Schädigung des Periplastfortsatzes und damit eine Aufspaltung in 2 Fibrillen anzunehmen. *Schütz*[110]) ist der Meinung, daß unzweifelhafte Pallidae mit einem spitzen Ende vorkommen, deren anderes stumpf ist. Die meisten Autoren aber verfechten die Ansicht, daß beide Enden gleichmäßig spitz zulaufen. Nach *Fontana*[18]) ist der gerade oder gewundene Endfaden 1—7 Windungen lang und kann bis zu zwei Drittel der ganzen Spirochäte betragen. Oft sieht man an ihm keulenartige Anschwellungen, die 3—4 mal so dick wie der Faden selbst sind. *Levaditi*[55]) widmet der Geißel der Pallida eine eigene Arbeit. Er beschreibt sie als regelmäßig gewellt und filiform; ihre Achse ist gegen die der Spirochäte geneigt. Die Geißel ist an der abgerundeten Konvexität der Endwindung eingepflanzt und besteht aus 8—10 tiefen und sehr engen Windungen; sie ist die verkleinerte Wiedergabe des Spirochätenkörpers selbst. An der Spitze werden oft Körnchen angetroffen, die aber vielleicht als kolloidale Serumkörnchen anzusehen sind. Die Geißel dient zum Haften der Spirochäte; ihr ist außer der Rotation des Körpers noch eine Pendelbewegung eigen. *Levaditi* und *McIntosh*[57]) haben niemals 2 Geißeln an einem Ende beobachtet. Sie lassen die Cilie an der Seite oder in der Mitte der Spitze des Parasiten eingepflanzt sein.

Die ursprüngliche *Schaudinn*sche Meinung, daß die Endfäden für die Palilda charakteristisch seien, mußte aufgegeben werden, als die gleichen Organellen bei verschiedenen anderen Spirochätenarten beschrieben wurden (zuerst von *Hoffmann* und *v. Prowazek*[41]) an Spirochaeta balanitidis). Auch *Noguchi*[81]) [79]) weist nicht nur an Kulturpallidae, sondern ebenso an Makrodentium, Mikrodentium, Refringens u. a. die gleichen Endfäden nach. Eine Methode, auch die durch die Färbung weniger gut hervortretenden Endfäden der Pallida zu erkennen, haben wir seit kurzem in der von *Hoffmann*[40]) als Leuchtbildmethode beschriebenen Betrachtungsweise gefärbter Ausstrichpräparate im Dunkelfeld, die uns zuweilen gute Bilder der Endfäden unter geeigneter Abblendung gibt.

Bei seinen Untersuchungen an Spirillen und Flagellaten fand *Bütschli*, daß sich in den Geißeln ein starrer und elastischer Achsenfaden befindet, der in schraubigen Touren von einer alveolären feinen Hülle umzogen ist. *Gande*[22]) folgt dieser Auffassung auf Grund seiner Untersuchungen über Mundspirochäten. Er unterscheidet scharf zwischen Periplastfortsätzen (verhältnismäßig dick), die er nur bei Spirochaeta buccalis fand, und langen, haardünnen, fein ausgezogenen, deutlich abgesetzten Geißeln, welche nur durch besondere Geißelmethoden darstellbar sind. Sie sind nicht konstant. In ihnen setzt sich die Spirochätenspirale fort. Sie haben, da sie „lanzenartig bohrend dem Körper vorausgeschoben werden, also sicher mit Anteil an der Vorwärtsbewegung“. Zuweilen fand sich neben einer langen noch eine kurze Geißel am gleichen Körperende. Aus dieser Tatsache schließt der Autor, daß es sich „weder um Abschnürungsprodukte, noch um Periplastendigungen handeln kann“. *Gande* glaubt darum, daß die Mundspirochäten echte Bakteriengeißeln besitzen.

Bei unseren eigenen Untersuchungen an Kulturspirochäten gelang es mehrfach, die Endfäden an einem oder beiden Polen des Individuums

zu Gesicht zu bringen, sowohl wenn im Dunkelfeld, als auch wenn im gefärbten Präparat untersucht wurde. So beträchtliche Länge jedoch, wie sie von einzelnen Autoren angegeben wurde, fanden wir nur äußerst selten. Meist handelt es sich um mehr oder weniger lose gewundene ganz dünne Fortsätze von 3—4 Windungen. Mit *Löffler*scher Geißelfärbung behandelte Ausstriche ließen an einzelnen Exemplaren die Periplastfortsätze viel besser erkennen als die gewöhnlich angewandte Giemsa- oder Panchromfärbung. Aber das war keineswegs bei allen Ausstrichen der Fall. Auch das Giemsapräparat lieferte zuweilen mehr oder wenig deutliche Geißelbildungen, wie sie ja auch im Dunkelfeld in wechselnder Deutlichkeit erkennbar waren.

Die Vielgestaltigkeit der Erkennbarkeit der Endfäden, mit anderen Worten, die verschieden ausgebildete Längen- und Dickenausdehnung ist sicherlich nicht nur von zufälligen Färbeeigentümlichkeiten abhängig, sondern erweckt den Eindruck, als sei sie eine Bildungseigentümlichkeit, die mit der Art der Entstehung der Fortsätze im Zusammenhang steht. Es ist von vielen Autoren die Bildung der Endfäden auf die Dehnung zurückgeführt worden, welche die Trennungsstelle der Spirochäte bei der Teilung erfährt. In der Tat sind gerade am Kulturmaterial in jungen Kulturen, wie bereits oben erwähnt, Formen häufig zu sehen, welche an irgendeiner Stelle des Körpers Knickbewegungen zeigen, wie wenn ein sehr elastischer Stab durchgebrochen oder gebogen werden sollte. Diese Bewegungen setzen sich so lange fort, bis schließlich eine Verdünnung der Knickstelle eintritt, die langsam länger wird, sich auszieht und schließlich ganz trennt, so daß die beiden Tochterindividuen nach verschiedenen Seiten davonschwimmen. Es ist sehr gut vorstellbar, daß die wechselnde Schnelligkeit, mit der der Teilungsvorgang sich vollzieht, von Einfluß ist auf die Länge des entstehenden Endfadens. Es könnte der langsamere Verlauf des Prozesses, die längere Dauer des Teilungsvorganges bis zur endgültigen Trennung, ein Längerziehen des Fadens zur Folge haben, während die schnelle Trennung infolge intensiverer Teilungstätigkeit zu kürzeren Fäden führen müßte. Exakte Beobachtungen existieren darüber wohl nicht, so viel aber ist sicher, daß die Dauer des Querteilungsprozesses von den Autoren recht verschieden lang beobachtet worden ist. Zahlen zu geben ist nicht ganz leicht, weil der Moment des Anfanges der Knickbewegung ja nicht einheitlich gegeben werden kann, und man bei Durchsicht eines Präparates nie wissen kann, wie lange schon das betreffende Individuum mit dem Vorspiel zur Teilung begonnen hat. Ich habe Kulturspirochäten lange Zeit beobachtet, ohne daß die wirkliche Trennung tatsächlich eingetreten wäre, und andererseits sah ich einige wenige Male eine Teilung, nachdem eben erst die Beobachtung des Exemplars begonnen war. Auf die Fortpflanzungsverhältnisse aber soll bei der Kompliziertheit des Gegenstandes

und den so mannigfachen ungeklärten Problemen an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

In einer Arbeit über die Spirochaeta ictero-haemorrhagiae hat *Dietrich*[10]) gezeigt, daß man der Struktur dieser Organismen näherkommen kann, wenn man sie mit Rekonvaleszentenserum der *Weil*schen Krankheit behandelt. Er fand, daß die Kultur, welche mit solchem Serum versetzt war, deutliche Veränderungen bot. Und zwar trat einige Minuten nach Anstellung des Versuches Aufquellung und Loslösung einzelner Fäserchen vom Leib der Spirochäte ein, bis jede Spirochäte das Bild eines aufgesplissenen Bindfadens gab. Fast immer war eine besonders dicke, lange und intensiv sich bewegende Fibrille zu erkennen, die „wohl wegen ihrer überragenden Länge als zur äußeren Peripherie der Spirochäte gehörig, auf der Außenfläche der primären Windungen verlaufend angesehen werden" darf.

Dietrich und ich haben nun an den Kulturspirochäten des Kaiser Wilhelm-Institutes für experimentelle Therapie die gleichen Versuche angestellt. Zwar haben wir wegen der gänzlich anderen Verhältnisse der Lues keine Rekonvaleszentenseren genommen, da ja sogleich die ungeklärten Fragen der Veränderungen des Serums durch die Behandlung hinzugekommen wären. Statt dessen haben wir ein Kaninchen in entsprechender Weise vorbehandelt, indem wir es mit abgetöteter Spirochätenkultur mehrfach impften. Dieses Immunserum, mit den Kulturspirochäten zusammengebracht, rief nun ganz ähnliche Erscheinungen hervor, wie sie *Dietrich* schon bei der *Weil*schen Spirochäte gesehen hatte. Im Gegensatz zu Kontrollversuchen mit dem Serum eines normalen Kaninchens sahen wir einige Minuten nach Beginn des Experimentes die charakteristische Aufquellung und bald auch Loslösung einzelner Fäserchen. Alle diese Vorgänge waren mehr oder weniger deutlich im Dunkelfeld zu beobachten. Eine stärkere Faser glaubten wir manchmal zu sehen, doch war die Beobachtung nicht häufig genug, um sicher zu sein. Ganz besonders fiel auf, daß auch die Enden der Spirochäten stark verändert waren. Wir sahen sie aufgetrieben und gequollen, und einige Male zeigte sich deutliche Faserbildung der Spitze.

Die Experimente selbst sollen von uns an anderer Stelle publiziert werden. Hier seien nur die Resultate angedeutet.

Was diese Fasern nun bedeuten, entzieht sich unserer Kenntnis und wir müssen uns nun wieder auf das Gebiet der Vermutung begeben, wenn wir ihren Ursprung erklären wollen. Man könnte annehmen — und das scheint mir das Wahrscheinlichste —, daß es sich um die Elemente handelt, aus denen die Hüllschicht der Spirochäten, der Periplast also, zusammengesetzt ist. Wir hätten da vielleicht Organelle vor uns, die zur Bewegung der Spirochäten in direkter Beziehung stehen. Notwendig dürfte dann aber bei dieser Art der Vorstellung der eigentliche Spirochätenleib, der Protoplast, nicht mit aufgefasert sein und wir müssen ihn noch als Ganzes erkennen. Im Gegensatz dazu besteht aber wieder die Möglichkeit, daß er von den Quellungsvorgängen betroffen worden

ist und früher der Auflösung anheimfällt, als die Fibrillen. Die Auflösung entspricht ja auch einer tatsächlichen Beobachtung, denn *Dietrich* hat schon an den *Weil*schen Spirochäten festgestellt, daß 16—18 Stunden nach Beginn der Untersuchung die Organismen vollkommen gelöst und also nicht mehr nachzuweisen waren. Ob wir in der von uns an der Pallida, besonders aber von *Dietrich* an der Spirochaeta icterohaemorrhagiae beobachteten kräftigen Fibrille eine konstante Bildung mit besonderer Bedeutung und Funktion sehen müssen, steht dahin. Die Möglichkeit der oben angeführten Erklärung *Dietrichs*, daß diese starke Faser an der Außenfläche der primären Windungen verläuft, besteht ja sicher. Und es würden dann die Probleme der Homologie oder Konvergenz zur undulierenden Mombran und zur Crista anderer Formen zu erörtern sein. Andererseits kann die starke Fibrille, wenigstens in den seltenen Befunden bei der Pallida auch dem Zufall ihre Entstehung verdanken, indem mehrere feine Fibrillen miteinander verklebt sind oder sich noch nicht voneinander gelöst haben. Es würde dann diese Fibrille nur als Einheit imponieren, obwohl sie einen Komplex mehrerer darstellt. Ebenso ist von vornherein nicht zu entscheiden, ob sich nicht der anzunehmende Achsenfaden in die beobachteten Fibrillen auffasern kann.

Theoretische Erörterungen können uns hier nicht weiterführen.

Auf Grund vorstehender Darstellungen kommen wir dazu, uns den Vorgang der Bewegung etwa folgendermaßen vorzustellen. Organelle der Bewegungen sind die möglicherweise als Bestandteile des Periplasts anzusehenden Fibrillen. Ebenso sind die Periplastfortsätze — und diese in ganz besonderem Maße — Träger der Bewegung, gemeinsam mit den terminalen Windungen des Körpers. Diese Organelle sind Ursache für die Knick- und Beugebewegungen, die elastisch schnellenden Bewegungen des Leibes und die komplizierten Bewegungen, welche entstehen, wenn die Spirochäte mit einem Ende irgendwo festsitzt. Rotation des ganzen Körpers wird nur zur Regel, wenn eine gleichmäßig gewundene, infolge ihrer Konsistenz starre Spirale vorhanden ist. Dazu ist der Aufenthalt und damit also die Ernährung in einem optimalen Medium notwendig, welches im halbweichen Zustand des Nährbodens gegeben ist und wohl im tierischen Organismus sich gleichermaßen bietet. Nur in diesem Zustande ist die Spirochäte imstande, sich in der für die Gewebspallida z. B. charakteristischen Weise irgendwo hineinzuschrauben. Bei andersartiger Ernährung, infolge anderer Konsistenz des Mediums also, z. B. im festen Nährboden, zeigt sich die Spirochäte unregelmäßiger gewunden. Sie hat ihre, wie präformiert aussehende Spiralform oft verloren, die ja übrigens auch schon im tierischen Gewebe oft vorübergehend aufgegeben wird. Der Aufenthalt in solchem Medium veranlaßt ein Längenwachstum, das alle gewohnten Grenzen über-

schreitet. Die Spirochäte büßt die Elastizität ihres Leibes ein und stellt nicht mehr den als einheitliche Masse imponierenden Spiralstab dar. Die Bewegungsorganelle sind nicht mehr imstande, den Körper als Ganzes zu drehen. Es kommt zu unregelmäßigeren Bewegungen, und die Rotation verliert ihre im Zustand der Elastizität vorhandene Gleichmäßigkeit und Intensität, wenn sie überhaupt auftritt.

Für die Erklärung der Rotation sind keine besonderen Eigenschaften oder Organelle nötig. Sie ist mechanisch vorstellbar, sowie der Spirochätenleib infolge seiner Lebensbedingung die nötige Starrheit besitzt, um den Bewegungsorganellen einen einheitlichen Angriffspunkt bieten zu können.

Bei jener eigenartigen Spirochäte, die *Lagerheim*[53]) 1892 in den botanischen Jahrbüchern beschreibt und die sich im Gegensatz zu allen bisher beobachteten Formen durch Grünfärbung, also Chlorophylleinlagerung auszeichnet, glaubt der Autor Geißelbüschel zur Erklärung der polaren Strudel heranziehen zu müssen. Da Nachprüfungen dieses eigenartigen Organismus nicht vorliegen, läßt sich nicht sagen, ob die Bewegung eine von unseren Spirochäten so wesentlich abweichende ist, daß sie tatsächlich ohne des Verfassers Erklärung nicht zu verstehen wäre.

Lebensfähigkeit der Kulturspirochäten außerhalb der Kultur und die Temperaturempfindlichkeit der Spirochäten.

In einer früheren Publikation habe ich[43]) mich mit der Bewegungsfähigkeit der Gewebspallida im wachsumrandeten Deckglaspräparat und in Capillaren beschäftigt, um zu untersuchen, welcher praktische Wert den zum Versand spirochätenhaltigen Materials angegebenen Methoden innewohnt.

Ich habe mich bei Betrachtung der Lebensdauer — oder besser der Bewegungsfähigkeit als der einzig sichtbaren Äußerung aller Lebenserscheinungen — zu vielen früheren Autoren in Gegensatz gestellt. Aktive Beweglichkeit von Spirochäten ist noch 50 Tage nach Herstellung des Präparates beschrieben [*Beer*[5])] und derartige Beobachtungen finden sich mehrfach in der Literatur. Andere Beobachter allerdings sind wohl infolge besserer optischer Untersuchungsmöglichkeiten bald etwas vorsichtiger geworden in der Bewertung dessen, was als Eigenbewegung der Spirochäten gedeutet werden kann. So gibt *Eitner*[14]) 5—6 Stunden, *Mucha* und *Landsteiner*[66]) 2 Tage. *Hertmanni*[30]) 4 Tage an. *Erich Hoffmann*[36]) berichtigt seine früher vertretene Auffassung auf dem internationalen Kongreß in New York dahin, daß er 24—48 Stunden als Norm für das Erhaltensein der Bewegung feststellt. „In der Tat pflegt die Lebhaftigkeit der Spirochäten schon einige Stunden nach der Abnahme nachzulassen. Die für die Pallidae charakteristische Rotation und Achsenknickung gehen langsamer vor sich, bis schließlich noch unregelmäßige, mehr oder weniger geringe Zuckungen übrigbleiben (im günstigsten Falle bis zu etwa 2 Tagen), aus denen für die Syphilisdiagnose aber keine Anhaltspunkte mehr gewonnen werden können“ (*Hofmann*). *Meirowsky*[61]) 1913 beobachtete in einzelnen Fällen noch 12 Tage nach Anfertigung des Präparates Lebenserscheinungen, obwohl die Lebensfähigkeit durch die Vitalfärbung herabgesetzt war, und ganz neuerdings fanden *Sézary* und *Paillard*[112]) in der Spinalflüssigkeit 4 Stunden lang lebende Pallidae. Die kritische Untersuchung dessen, was aktive Lebensäußerung der Spirochäten ist, und was wir als passive Bewegung durch Flüssigkeitsströmun-

gen, durch den Anstoß fester Teilchen oder durch die Nähe schlagender Bakteriengeißeln aufzufassen haben, ist oft nicht ganz leicht. Auch *Oelze* bestätigt diese Auffassung in seiner Arbeit „Über die Bewegung der Spirochaeta pallida" und betont die Schwierigkeit der Feststellung, ob die Pallida noch längere Zeit nach der Abnahme des Präparates sich aktiv bewegt oder ob sie nur passiv zu Lageveränderungen veranlaßt wird.

Die Lebensfähigkeit der Spirochäten in Glascapillaren unterscheidet sich nicht viel von der beschriebenen Aufbewahrungsart. Meine eigenen Resultate habe ich damals in folgende Sätze zusammengefaßt: „Die Spirochäten halten sich einige Stunden lang beweglich, um dann bald an Lebhaftigkeit der Bewegungen einzubüßen. 1—2 Tage lang lassen sich an den Sp. pallidae mehr oder weniger deutliche Zuckungen verfolgen, die nicht mehr die typischen Charaktere der Pallidabewegungen (Rotation und Beugung) aufweisen. Auch später sehen wir noch häufig Ortsveränderungen der Spirochäten. Es erweist sich jedoch dann als außerordentlich schwierig, mit Sicherheit zu entscheiden, ob diese mehrere Tage nach der Abnahme des Materials an den Sp. pallidae wahrgenommenen Bewegungen wirklich aktiver Natur sind, oder ob es sich um Bewegungen handelt, die als passiv — durch Flüssigkeitsströmung, Anstoß von begeißelten Bakterien und kleinsten Molekularteilchen erzeugt — anzusprechen sind."

Schereschewsky[108]) berichtet über Aufbewahrung von Spirochäten in Capillaren, die sich unter Zusatz von Kochsalzlösung mehrere Wochen lang gehalten haben. *Löwenberg*[58]) hat nach 48 Stunden das Aufhören der Eigenbewegung festgestellt. Dagegen hat *Riehl*[98]) die Spirochäten in Capillaren 14 Tage lang lebend nachgewiesen. Ganz extreme Resultate geben *Lacy* und *Haythorn*[52]) an, die bei Stubentemperatur in geschlossenen Capillargläsern eine Beweglichkeit noch nach 121 Tagen feststellten, während die Spirochäten in einem in einer Gefrierkammer aufgehobenen Kaninchenhoden 58 Tage lang Beweglichkeit zeigten und in Kochsalzsuspension bei Stubentemperatur sich ebenfalls nach 58 Tagen noch bewegten. Auch nach *Antoni*[1]) halten sich Spirochäten aus Reizserumpräparaten 4—6 Wochen lebend. *Thoms*[122]) konnte Bewegungen noch nach Wochen oder Monaten beobachten. Dagegen fand *Reuter*[97]) die Spirochäten in im Brutschrank aufbewahrten Capillaren nur bis zu 2 und 3 Tagen deutlich in sehr langsamer Bewegung. *Sowade*[116]) konnte bei Kulturspirochäten 3—4 Tage lang außerhalb der Kultur noch regelmäßige Bewegungen nachweisen, während überhaupt Bewegungen bis zu 28 Tagen[117]) gesehen wurden.

Die Lebensfähigkeit der Kulturspirochäten im wachsumrandeten Deckglaspräparat erweist sich nach eigenen Beobachtungen nicht wesentlich verschieden von den an Gewebsspirochäten gewonnenen Resultaten.

Die gleichen Fehlerquellen wie bei diesen können auch bei jenen den Entscheid, ob noch wirklich aktive Beweglichkeit vorliegt, beeinflussen. Nur ist die richtige Diagnose dadurch höchstens erschwert, daß die Lebensäußerungen des Organismus im Kulturmedium, wie wir im Abschnitt über Bewegung gesehen haben, oft modifiziert und wesentlich weniger lebhaft sind als die der Gewebsspirochäten.

Aus flüssigen (Kolbenkultur), festen und halbfesten Medien wurden Spirochätendeckglaspräparate angefertigt und bei Zimmertemperatur aufbewahrt und untersucht. Nur im Zeitraum weniger Stunden nach Herstellung der Präparate war das Bestehen offensichtlicher und zweifelloser Eigenbewegung nachweisbar; und zwar konnte in keinem der verschieden konsistenten Nährböden ein Unterschied in der Fähigkeit, die Spirochätenbewegungen zu erhalten, gefunden werden.

Meist war nach 18 Stunden schon keinerlei nachweislich aktive Bewegung mehr vorhanden und nur geringes Zucken mit den Enden wurde auch nach 24 Stunden noch beobachtet. Nun war allerdings die Außentemperatur und daher auch die Zimmertemperatur in der Untersuchungszeit bei Nacht kälter als sonst, so daß die Möglichkeit einer etwas verlängerten Bewegungsdauer in wärmerer Temperatur nicht ausgeschlossen erscheint. Denn wenn die zugleich aus demselben Material hergestellten Präparate bei 37° im Brutschrank aufbewahrt wurden, schien offensichtlich die Fähigkeit zu aktiver Bewegung etwas verlängert zu sein; und nach 24 Stunden konnten zuweilen noch deutliche Lebensäußerungen nachgewiesen werden.

Daß bei Benutzung von Kulturspirochäten (und besonders, wenn diese schon längere Zeit kultiviert sind) besonders genaue Durchsicht des Präparates zu erfolgen hat, das macht das zahlreiche Vorhandensein unbeweglicher Spirochäten erforderlich, die sich zu allen Zeiten in einzelnen Teilen des Substrates finden. Der Mangel der Bewegung an einzelnen wenigen Exemplaren schließt also nicht rege Lebenstätigkeit an anderen Stellen aus. Überhaupt geben feste und flüssige Bestandteile ein und desselben Präparates oft ganz verschiedene Bilder von den Lebenserscheinungen der Spirochäten, indem z. B. ein Flüssigkeitsstrom die leblosen Spirochätenkörper mit sich fortreißt, während man daneben im festen Medium noch deutlich eigenbewegliche Formen wahrnimmt. Daher vermögen auch Präparate aus der gleichen Kultur ganz verschiedenen Eindruck bezüglich der Bewegungsfähigkeit zu machen, je nachdem sie von einer Stelle mit vielen abgestorbenen Formen stammen oder von einer solchen mit gut beweglichen Spirochäten entnommen sind. Auch *Eitner* stellt fest, daß in Präparaten von Gewebspallidae diese in der Nähe von Gewebsstücken noch leben, während die Bewegung der in der Flüssigkeit liegenden Exemplare bereits aufgehört hat. Gerade wenn es sich um feste oder halbfeste Nährböden handelt, ist das Beschicken des Objektträgers mit *genügend* festem Nährmaterial von Wichtigkeit. Auf diese Weise werden gewissermaßen Kulturbedingungen im verkleinerten Maßstabe hergestellt; und da diese Bedingungen im wachsumrandeten Deckglaspräparat niemals gleich sind, erklären sie die widersprechenden Resultate. *Schereschewsky* und *Worms*[109]) nennen Austrocknung, Anisotonie, Oxydation, Erwärmung und Belichtung als Momente, die schon an sich als schädigend für Deckglaspräparate in Frage kommen.

Die Untersuchung syphilitischen Materials aus dem Reizserum Luetischer und die von Kulturspirochäten im Deckglaspräparat läßt sich nicht ohne weiteres vergleichen, da ja bei diesen ein fremdes Substrat benutzt wird, in welchem die Organismen leben. Eine ganze Reihe von Versuchen sind angestellt worden, um auf die Gewebspallida durch Zusatz der verschiedensten Nährlösungen längere Erhaltungsdauer der Bewegungserscheinungen zu bringen.

„Das Serum Gesunder und physiologische Kochsalzlösung beeinflussen das Leben der Spirochäten nicht [*E. Hoffmann*[35]), Handbuch Bd. 2, S. 823; *Beer*[5])], während das Serum von Menschen mit 6—8 Monate alter Syphilis hemmende Einwirkung auszuüben scheint. [*v. Prowazek*[96])]. Ebenso sah *Eitner*[14]) bei Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung niemals größere Lebensdauer der Spirochäten. Nach *Zabolotny* und *Maslakowetz*[127]) können die Spirochäten mit physiologischer Kochsalzlösung einige Tage lang erhalten bleiben. *Mucha* und *Landsteiner*[66]) dagegen haben den bewegungshemmenden Einfluß von Normalserum, luetischem Serum, Kaninchenserum, Meerschweinchenserum, Wasser, physiologischer Koch-

salzlösung und Hydrocelenflüssigkeit festgestellt." Licht und Wärme scheinen die Spirochäten nicht zu schädigen und in Ascitesflüssigkeit, physiologischer Kochsalzlösung und unverdünntem Reizserum bleiben sie beweglich [*Beer*[5]]; und *Mühlens* und *Löhe*[70]) stellen in Affenleberbouillon + Serum die Bewegung noch nach 10—15 Tagen deutlich fest. Alle diese Zusätze sollen dazu dienen, Bedingungen zu schaffen, die ein längeres Erhaltenbleiben beweglicher Spirochäten ermöglichen. Die Kulturspirochäte lebt ja schon an sich in einem Medium, welches ihr optimale Wachstumsbedingungen gewährt, aber auch diese Lebensbedingungen geben, wie wir gesehen haben, kaum bessere Resultate, was die Erhaltung der Beweglichkeit angeht, als das gewöhnliche Reizserumpräparat der Gewebspallida.

Es ist bekannt und schon erwähnt, daß die Pallida Temperaturunterschiede in gewissen Grenzen erträgt, ohne eine irgendwie sichtbare Beeinflussung ihrer Lebenserscheinungen davonzutragen. Wir wissen aus verschiedenen Notizen der Literatur, daß sie, im Deckglaspräparat eingewachst oder in Capillaren aufbewahrt, Eisschranktemperatur von + 8° C gut übersteht (*Löwenberg*[58])]. *Mucha* und *Landsteiner*[66]) haben sogar eine Verlängerung der Lebensdauer neben Verlangsamung der Bewegung im Eisschrank beobachtet, obwohl 37° die optimale Temperatur für die Pallida darstellt. Auch der Kulturspirochäte bleibt ihre Lebensfähigkeit in ziemlich weiten Temperaturgrenzen erhalten. Im Gegensatz zu *Hertmanni*[30]), nach welchem die Temperatur von 45° schon in einer Stunde die Spirochäten abtötet, stellt *Arnheim*[3]) fest, daß ein mehrtägiger Aufenthalt bei dieser Temperatur nicht geeignet ist, die Lebenstätigkeit zu vernichten. Er hat Versuche angestellt, um die von der Pallida noch ertragenen Wärmegrade festzustellen, indem er Kulturröhrchen auf verschiedene Temperaturen erhitzt hat und dann im Mikroskop die Änderung der Lebensäußerung beobachtete. Setzte er seine Kultur 10 Minuten lang einer Erwärmung von 56° aus, so fand er die Spirochäten noch beweglich. Die Grenze lag nach seinen Untersuchungen bei ca. 60° (5 Minuten lang), während höhere Temperaturen das Leben vollkommen vernichteten. *Zettnow*[128]) fand bei seinen Kontrollversuchen die Bewegung in Röhrchen verschwinden, die 5 Minuten lang einer Temperatur von 65° unterworfen waren.

Ich selbst wurde zur Anstellung ähnlicher Wärmeversuche mit den Kulturen des Kaiser Wilhelm-Institutes für experimentelle Therapie durch einige zufällige Beobachtungen angeregt. Unachtsamkeit in der Beaufsichtigung eines Spirochätenkulturröhrchens, das bei 37° im Wasserbad gehalten werden sollte, führte zu einem Ansteigen der Temperatur auf 47° einige Minuten lang. Eine Beeinflussung der Beweglichkeit konnte nicht festgestellt werden. Ebenso vermochte die kalte Temperatur eines ungeheizten Laboratoriums über 42 Stunden die Wachstums- und Fortpflanzungsfähigkeit der Kulturspirochäten nicht wesentlich zu verletzen. Das Röhrchen, das noch aktive bewegliche Formen zeigte, wurde wieder einige Tage im Brutschrank bei 37° aufbewahrt und diente dann mit Erfolg zu weiteren Überimpfungen.

Die Wärmeversuche selbst geschahen in folgender Weise: Von dem Röhrchen 4253 (27. Generation des Stammes B 36, 41 Tage alt), dessen Substrat aus einem Gemisch von Ascites und Serum bestand und feste Konsistenz besaß, wurde auf 4 gleiche Nährböden am 21. III. etwas Material abgeimpft. Nach 7 Tagen zeigten sich deutlich bewegliche Spirochäten in allen 4 Nährböden. 3 der Röhrchen (A B C) wurden einer Temperaturerhöhung von 50, 60 und 70° im Wasserbad unterworfen, und zwar gleichmäßig auf die Dauer von 20 Minuten.

Der Effekt wurde sofort nach Beendigung des Versuches im Dunkelfelddeckglaspräparat beobachtet und ebenso wurde sogleich etwas Kulturboden mittels Glascapillare herausgezogen und ein neuer Nährboden damit beschickt. Auf diese Weise wurde nicht nur die Beweglichkeit der einzelnen Spirochäten, sondern zugleich auch die Fähigkeit der Vermehrung kontrolliert.

Das auf 50° erhitzte Röhrchen A ließ sofort nach dem Versuch lebhaft bewegliche Spirochäten erkennen, welche in charakteristischer Weise mit den Enden schlugen. Die Spirochäten hielten sich in gleicher Weise bei späteren Untersuchungen beweglich. Das auf ein frisches Nährröhrchen gebrachte Material begann dort wie üblich sich zu vermehren und zeigte nach 8 Tagen zahlreiche lebhaft bewegliche Formen, die z. T. in Haufen agglomeriert waren. Einige Spirochäten trugen Schleifen und Endringe.

Abb. 23. Die Abbildung gibt eine Anzahl im Dunkelfeld gesehener Spirochätengestalten wieder, die der Natur der Sache nach als Degenerationsformen angesprochen werden können. Zugrunde liegt die Kultur 4253 C, 14 Tage nach Überimpfung und 7 Tage nach Erhitzen auf 70° C. Kreise, Verzweigungen, punktförmige Verdickungen im Verlaufe des Spirochätenleibes oder an seinem Ende werden gefunden; daneben Schleifenbildungen am Ende oder in der Mitte des Verlaufes. Die 5. Abb. der oberen Reihe erklärt die Entstehung mancher Endkreise. Das obere Exemplar läßt ein deutlich zurückgebogenes Ende erkennen. Eine kurze Drehung der Spirochäte lieferte das — falsche — Bild eines Kreises. Eine ähnliche Erklärung trifft für manche Körnelungen zu. Abb. 2 der unteren Reihe zeigt oben ein Exemplar mit einem Endkreis, während das untere nur wenig gedrehte, den Kreis von der Schmalseite her als Punkt erkennen läßt. Andere Punkte entstehen durch Übereinanderlagerung zweier Windungen.

Das zweite Kulturröhrchen 4253 B wurde auf 60° erhitzt. Bei der sofort vorgenommenen Untersuchung zeigten sich zahlreiche unbewegliche Spirochäten, die in ihrer Form gut erhalten waren. Auch spätere Beobachtungen ergaben nie irgendwelches Leben. Den gleichen Befund zeigte das auf die frischen Nährröhrchen B 1 und B 2 übertragene Spirochätenmaterial, das nicht zu irgendwelchem Wachstum führte. In B 1 konnten nach 7 Tagen überhaupt keine Spirochäten nachgewiesen werden, während B 2 einige ganz vereinzelte Organismen erkennen ließ, die aber ihre normale Gestalt vollkommen verloren hatten und wohl aus dem direkt übertragenen Substrat stammten. Bewegung wurde niemals gesehen. Der in der gleichen Weise aus-

geführte Versuch mit Kulturröhrchen C fiel erklärlicherweise ebenfalls negativ aus. Das erhitzte Röhrchen selbst zeigte sofort und eine Woche später nur unbewegliche Formen mit vielen mittel- und endständigen Kreisen (siehe Abb. 23). Das geimpfte Röhrchen 4253 C 1 ergab nach 7 Tagen keine Spur von Spirochäten.

Die durch diese Thermoversuche nachgewiesene Empfindlichkeit gegen höhere Temperatur ist von *Arnheim*[3]) als Argument gegen die Sporennatur aller der Gebilde angesehen worden, die man als Sporen bezeichnet hat. Für echte Pflanzensporen ist die außerordentlich große Hitzebeständigkeit charakteristisch. Gerade unsere Versuche, aus den erhitzten Kulturröhrchen Spirochätenmaterial zu übertragen und auf gleichen Nährböden weiter zu züchten, sprechen für die Richtigkeit der *Arnheim*schen Ansicht. Gleich nach Erhitzung bilden sich sporenähnliche Elemente in großer Zahl in der Kultur; doch wurde nach Weiterimpfung nie das Entstehen neuer Spirochäten beobachtet. Es besteht also die Wahrscheinlichkeit, daß tatsächlich keine Sporen vorgelegen haben und die in den Präparaten sich vorfindenden sporenähnlichen Gebilde eine andere Erklärung erheischen.

Bronfenbrenner und *Noguchi*[8]) haben die Wärmebeständigkeit der Spirochaeta pallida nach einer wesentlich anderen Versuchsanordnung geprüft. Sie haben Spirochätenkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, filtriert und verschiedenen Temperaturen im Wasserbade ausgesetzt. Das baldige Absterben der Spirochäten z. B. bei Zimmertemperatur nach 12 Stunden, bei 45° C schon nach 7—10 Minuten, ist jedoch nicht auf die Temperatur an sich, sondern auf den Mangel an Nährstoffen, Sauerstoffgegenwart, Lichtwirkung, evtl. schädigenden Einfluß der Kochsalzlösung, zurückzuführen. Sind die Lebensbedingungen günstig, so kann man die Spirochaeta pallida einer Temperatur von 45° mehrere Stunden lang, ohne Verminderung der Lebensfähigkeit konstatieren zu können, aussetzen. Die Tabelle der Autoren läßt weniger die Grenzwerte der schadlos ertragenen Temperatur als eine deutlich schädliche Wirkung auch von Wärmeerhöhungen von nur 45° erkennen; und ferner macht sie uns einen gewissen Unterschied in der Temperaturempfindlichkeit der einzelnen Pallidastämme klar. Wir sehen, daß ein dicker Typus der Pallida sowohl Zimmertemperatur wie auch Temperaturerhöhung auf 45° gegenüber weit empfindlicher ist, als ein anderer untersuchter Pallidastamm. Dies mag als ein Hinweis auf die biologische Verschiedenheit der einzelnen Stämme dienen.

Zusammenfassung.

Die von *Schaudinn-Hoffmann* betonte Konstanz der Spirochaeta pallida in der Form besteht zu Recht, wenn wir die damals allein bekannten Gewebsspirochäten ins Auge fassen. Diese Erkenntnis ermöglicht uns erst die gesicherte Diagnose, besonders wenn wir, der *Hoffmann*schen Regel folgend, nach Präparaten urteilen, die nur typische Formen enthalten.

Im Gegensatz dazu zeigt uns die Kultivierung der Pallida, besonders in den späteren Passagen, ein Abweichen von der typischen Form. Je nach dem Medium lockert sich die Spirale zu mehr oder weniger eng gewundenen, oft unregelmäßigen Schraubenlinien, die auch vollkommen gestreckte Partien enthalten können.

Das feste Kulturmedium enthält die unregelmäßigsten Spirochätenformen. Im flüssigen Medium ist die Gestalt labil, indem die Spirochäte bald in enge Spiralen gelegt, bald aufgelockert ist. Das optimale Kulturmedium scheint ein Nährboden von mittlerer, schwappender Konsistenz zu sein, der am häufigsten typisch aufgewundene Formen erkennen läßt.

Entwicklung der Spirochäten in der Einzelkultur auf festen Nährböden: Die Kulturen, die in den ersten beiden Tagen nur spärliche Spirochäten und lange wohl direkt übertragene Exemplare enthalten, zeichnen sich bis zum 6. Tage durch die ständig zunehmende Zahl der Individuen, durch die massenhaften Zopf- und Haufenbildungen aus. Die Haufen lösen sich später in Einzelindividuen auf (also Agglomeration und nicht Agglutination!). Bis zum 12. Tage ist die Kultur in besonders lebhafter Teilungstätigkeit, dann mehren sich abgestorbene und Degenerationsformen.

Die intensive Teilungsfähigkeit führt in den ersten Tagen zu einer Verkürzung der durchschnittlichen Länge, welche am 4. Tage ein Minimum (etwa 12 μ) erreicht. Von da an nimmt die mittlere Länge zu bis zum 12. Tage (etwa 17 μ). Das Längenwachstum beginnt gegenüber der Teilungsfähigkeit in den Vordergrund zu treten. Später stehen Teilungsintensität und Längenwucherung in einem ziemlich konstanten Verhältnis. Die Durchschnittslänge der Formen aus alten Kulturen bleibt hinter der erwähnten Höhe zurück, was natürlich nicht die Längenwucherung einzelner Exemplare ausschließt. Flüssige Nährböden enthalten im Durchschnitt wesentlich längere Spirochäten als feste (etwa 23 μ).

Die Länge der einzelnen Windungen ist ebenfalls bei kultivierten Spirochäten sehr ungleich. Als Durchschnitt wurde 0,93 μ in flüssigem Substrat ermittelt. In festen Nährböden gezüchtete Pallidae zeigen recht große Unregelmäßigkeiten in der Aufwindung.

Sowohl sehr lange wie auch verhältnismäßig kurze Formen besitzen die Fähigkeit zur Teilung. Längenwachstum und Teilungsfähigkeit stehen also nicht im Gegensatz.

Die Länge der Teilungsprodukte ist nicht konstant. Es lassen sich kaum Regeln aufstellen, wenngleich einzelne Zahlenverhältnisse bei weitem in der Mehrzahl vorkommen. Und zwar sind am häufigsten die Teilstücke etwa gleich lang; ebensooft mißt das eine zwei Drittel

des anderen und etwas weniger häufig die Hälfte des größeren Teilstücks.

Die Dickenmessungen haben für den von mir bearbeiteten Stamm B 36 *Fickers* bei Giemsafärbung eine mittlere Dicke von 0,25 μ ergeben. Das entspricht der ursprünglichen Angabe von *Schaudinn-Hoffmann* und dem mittleren Typ *Noguchis.* Auf festen Nährböden zeigt derselbe Stamm 0,28—0,29 μ. Das Maximum der Breite von 0,5 μ wurde an einem gut aufgewundenen Exemplar einer mittelweichen Kultur beobachtet. Die Dickenmessungen sind vielleicht imstande, auf die Frage der Spirochätenstämme einiges Licht zu werfen.

Für die Gewebspallida sind Rotation um die Achse, Vor- und Rückwärtsgleiten und Beugebewegungen des ganzen Körpers charakteristisch. Die Spirale ist wie gedrechselt.

Im Gegensatz dazu können die Bewegungen der Pallida in der Kultur abweichend und uncharakteristisch werden. Sie sind vom Alter und von der Art des Nährbodens abhängig.

Im flüssigen Substrat fehlt die Rotation häufig. Träger der Bewegungen sind ganz besonders die Endwindungen mit ihren Fortsätzen (Endfäden *E. Hoffmanns*), welche schlagende Pendelbewegungen machen und auch die Oberfläche eines Kegels beschreiben können. Die Mitte liegt oft ganz ruhig. Zuweilen aber beobachten wir das Umgekehrte: Einige Windungen in der Mitte des Individuums befinden sich in heftiger Bewegung, während die Endpartien in Ruhe sind (Teilungsvorspiel). Diese Teilungszentren sind meist in der Einzahl vorhanden, an manchen Exemplaren aber bis zu vieren beobachtet (Mehrfachteilung).

In festen Kulturmedien gehen die Bewegungen viel träger, langsamer und unregelmäßiger vor sich; man sieht unregelmäßiges Schlagen und Tasten, Pendelbewegungen, lebhaftere Bewegungen des einen Endes; während das andere fest haftet.

Die Ortsbewegung der Spirochaeta pallida ist sehr gering. Es ist nicht immer leicht, aktive und passive Bewegungen voneinander zu unterscheiden.

Die maximale Bewegungslebhaftigkeit hat die Pallida etwa am 12. Tage in einer festen Kultur. Später läßt die Intensität bald nach, wenn auch geringe zuckende Bewegungen noch Monate lang beobachtet werden können.

Das Optimum ihrer Beweglichkeit findet die Pallida in mittelfesten Nährböden; dort sieht man sie vorwärtsbohrend den Ort verändern und um ihre Längsachse rotieren. Dies Kultursubstrat entspricht wohl am meisten dem tierischen Gewebe.

Die Pallida ist so klein, daß morphologische Einzelheiten an ihr kaum nachgewiesen werden können. Ein Weg, der uns weiter geführt

hat, ist die Behandlung der Kulturspirochäten mittels Kaninchenimmunserum gewesen, das die Spirochäte binnen kurzem zum Aufquellen bringt und deutliche Faserung der Umhüllung (des Periplasts) wahrscheinlich macht. Diese Fasern (Myoneme) setzen sich auch in den Endfaden fort und sind vielleicht Träger der kontraktilen Funktion.

Die Endfäden (Periplastfortsätze), die bei der Teilung der Spirochäte durch Streckung zunächst als Zwischenfäden zustande kommen, können oft beträchtliche Länge erfahren. Ihr Schlagen in Verbindung mit der gleichen Bewegungsweise der terminalen Windungen ist die wesentliche Antriebsquelle für den Mikroben. Wenn dieser infolge geeigneter Lebensbedingungen die starre Spiralgestalt annimmt, sind die Schwingungen der Endpartien gleichfalls Veranlassung der Rotation.

Außerhalb ihres gewohnten Kultursubstrates (Gewebssaft im Deckglaspräparat) weisen die Spirochäten nur kurze Zeit Lebenszeichen auf; nur etwa 24 Stunden lang werden schwache Bewegungen wahrgenommen.

Höhere Temperaturen von etwa 60° C an, denen ein Kulturröhrchen 20 Minuten lang ausgesetzt wird, vernichten die Lebensfähigkeit der Spirochäten, während eine Erwärmung auf 50° die Lebhaftigkeit der Bewegung und das Wachstum noch nicht nachweisbar beeinträchtigt.

Literatur.

[1]) *Antoni*, Studien über die Morphologie der Spirochaeta pallida und Beobachtungen im Dunkelfeld. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **129**, 70. 1921. — [2]) *Arnheim, G.*, Vereinfachte Kulturmethode der Spirochaeta pallida aus menschlichem Material. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 20. — [3]) *Arnheim, G.*, Spirochätenuntersuchungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **76**, 407. 1913. — [4]) *Bach*, Über Wasserspirochäten. Niederrh. Ges. für Nat. u. Heilk. 9. V. 1921. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 36. — [5]) *Beer, A.*, Über Beobachtungen an der lebenden Spirochaeta pallida. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 30. — [6]) *Blaschko, A.*, Die Spirochaeta pallida und ihre Bedeutung für den syphilitischen Krankheitsprozeß. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 12. — [7]) *Bondi, Ivo* und *Franzesco Simonelli*, Über das Vorhandensein der Spirochaeta pallida im Blute und in den sekundären Erscheinungen von Syphiliskranken. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **40**, 64. 1906. — [8]) *Bronfenbrenner, J.* and *H. Noguchi*, On the Resistance of Various Spirochaetes in Cultures to the Action of Chemical and Physical Agents. The Journ. of pharmacol. and exp. therap. **4**, Nr. 4, S. 333—339. 1913. — [9]) *Buschke, A.* und *W. Fischer*, Über die Beziehungen der Spirochaeta pallida zur kongenitalen Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **82**, Heft 1. 1906. — [10]) *Dietrich, W.*, Morphologische und biologische Beobachtungen an der Spirochäte der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **26**, Heft 6. 1917. — [11]) *Dohi, Sh.*, Über das Vorkommen der Spirochaeta pallida im Gewebe. Zentralbl. f. Bakteriol.,

Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **44**, Heft 3. — [12]) *Ehrenberg, Christian Gottfried*, Die Infusionstierchen als vollkommene Organismen. Leipzig 1838, S. 83. — [13]) *Ehrenberg, Christian Gottfried*, Abhandlungen der Akademie der Wissenschaften zu Berlin 1833 (1832), S. 313. — [14]) *Eitner, Ernst*, Über Beobachtungen an der lebenden Spirochaeta pallida. Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 770. — [15]) *Entz, B.*, Über das Vorkommen der Spirochaeta pallida bei kongenitaler Syphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **81**, Heft 1. — [16]) *Fantham, H. B.*, Spirochaeta (Trypanosoma) balbianii (Certes) and Spirochaeta anodontae (Keysselitz). Their Movements, Structures, and Affinities. Quart. journ. of microscop. science **52**, Part. 1. 1908. — [17]) *Fantham, H. B.*, Spirochaeta bronchialis Castellani 1907 together with Remarks on the Spirochaetes of the Human Mouth. Ann. of trop. med. and parasitol. **9**, 391. 1915. — [18]) *Fontana, Arturo*, Über die Färbung der Endfäden des Treponema pallidum. Dermatol. Wochenschr. **59**, Nr. 50. 1914. — [19]) *Forest, M.*, Beitrag zur Morphologie der Spirochaeta pallida (Treponema pallidum Schaudinn). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **42**, 608. — [20]) *Forster, E.* und *E. Tomasczewski*, Untersuchungen über die Spirochäten des Paralytikergehirnes. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14. — [21]) *Fouquet, Ch.*, Sur une forme rectiligne du spirochète pâle. Sa signification. Son rôle probable dans les lésions tertiaires. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris **62**, 225. 1907. — [22]) *Gande, Bruno*, Die Spirochäten der menschlichen Mundhöhle. Zahnärztl. Rundschau. 28. Jahrg., Nr. 14—17. 1919. — [23]) *Gleitsmann*, Über die Beziehungen der Borrelien (Spirochäten) zu den Wirtszellen. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **68**, Heft 5 und 6. — [24]) *Goldhorn, L. B.*, Concerning the Morphology and Reproduction of Spirochaeta pallida and a Rapid Method for Staining the Organism. Journ. of exp. med. **8**, 451. 1906. — [25]) *Gonder, Richard*, Können Spironemen (Spirochäten) arsenfest werden? Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **62**, Heft 1 und 2. — [26]) *Gross, J.*, Zur Nomenklatur der Spirochaeta pallida Schaudinn und Hoffmann. Arch. f. Protistenk. **24**, 109. 1912. — [27]) *Gross, J.*, Über Systematik, Struktur und Fortpflanzung der Spironemacea. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **65**, 83. — [28]) *Hartmann, N.*, Protozoologie. II. Teil von Kißkalt und Hartmann: Praktikum der Bakteriologie und Protozoologie. 3. Aufl. Jena 1915. — [29]) *Hartmann, N.*, und *C. Schilling*, Die pathogenen Protozoen. Berlin 1917. — [30]) *Hertmanni*, Beiträge zur Lebensdauer der Spirochäten. Dermatol. Zeitschr. **16**, 633. 1909. — [31]) *Herxheimer, Carl*, Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 39. — [32]) *Herxheimer* und *Löser*, Über den Bau der Spirochaeta pallida. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 46. — [33]) *Herxheimer* und *Marie Opificius*, Weitere Mitteilungen über die Spirochaeta pallida (Treponema Schaudinn). Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 7. — [34]) *Hoffmann, Erich*, Die Ätiologie der Syphilis nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse. Verhandl. d. Dtsch. dermatol. Gesellsch. IX. Kongreß Bern, Berlin 1907. — [35]) *Hoffmann, Erich*, Die Ätiologie der Syphilis. Im Handbuch der Geschlechtskrankheiten. Bd. 2. — [36]) *Hoffmann, Erich*, IV. internat. Dermatol.-Kongreß New York, Bericht S. 681. — [37]) *Hoffmann, Erich*, Über die Benennung des Syphiliserregers nebst Bemerkungen über seine Stellung im System. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 33. — [38]) *Hoffmann, Erich*, Notwendige Sicherungen der biologischen Frühdiagnose der Syphilis und Bemerkungen zur Salvarsantherapie. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 36. — [39]) *Hoffmann, Erich*, Über eine der Weilschen Spirochäte ähnliche Zahnspirochäte des Menschen (Spirochaeta trimerodonta) und andere Mundspirochäten. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 10. — [40]) *Hoffmann, Erich*, Die Bedeutung der Leuchtbildmethode zur Darstellung von Mikroorganismen. Dermatol. Zeitschr. **33**, Heft 1.

und 2. 1921. — [41]) *Hoffmann, Erich* und *S. v. Prowazek*, Untersuchungen über die Balanitis und Mundspirochäten. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **41**, Heft 7 und 8. 1906. — [42]) *Hoffmann, W. H.*, Beiträge zur Reinzüchtung der Spirochaeta pallida. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **68**, 27. 1911. — [43]) *Hofmann, Edm.*, Über den Wert der Versandmethoden spirochätenhaltigen Materials für die Früherkennung der Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 37. — [44]) *Hofmann, Edm.*, Einige Bemerkungen über die Leptospira dentium Hoffmann und andere Mundspirochäten. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **86**, Heft 2. — [45]) *Hölling, A.*, Vergleichende Untersuchungen über Spirochäten und Spirillen. Arch. f. Protistenk. **23**, 101. 1916. — [46]) *Inada, Ryokichi* und *Yutaka Ido, Ranjiro Kaneko, Kukora Hoki, Hiroshi Ito, Hidetsune Wani, Kikuzo Okuda*, Eine kurze Mitteilung über die Entdeckung des Erregers (Spirochaeta icterohaemorrhagiae n. sp.) der sog. Weilschen Krankheit in Japan und über die neueren Untersuchungen über die Krankheit. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1916, Nr. 32. — [47]) *Keysselitz, G.*, Über die undulierende Membran bei Trypanosomen und Spirochäten. Arch. f. Protistenk. **10**, 127. 1907. — [48]) *Kolle, W., F. Ruppert* und *Th. Möbus*, Spirochaeta cuniculi und Spirochaeta pallida im Kaninchen. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **135**. 1921. — [49]) *Kraus, Alfred*, Über ein Anreicherungsverfahren für gewisse Spirochätenarten mit Bemerkungen zu ihrer Biologie. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **80**. 1906. — [50]) *Krienitz, W.*, Über morphologische Veränderungen an Spirochäten. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **42**, 43. 1906. — [51]) *Krystallowicz, Fr.* et *M. Siedlecki*, Contribution à l'étude de la structure et du cycle évolutif de Spirochaete pallida Schaud. Extrait du bulletin de l'Académie des sciences de Cracovie 1905. — [52]) *Lacy, Georg R.* and *Samuel R. Haythorn*, Vitability of Spirochete pallida in Excised Tissue and Autopsy Material. Americ. journ. of syphilis **5**, Nr. 3, S. 401—408. 1921. Ref. Zentralbl. f. Hautkrankh. **3**, 179. — [53]) *de Lagerheim, G.*, Notiz über Phycochromhaltige Spirochäten. Ber. d. Dtsch. Bot. Ges. **10**, 364. 1893. — [54]) *Levaditi, C.*, Les spirochètes pathogènes. XIV. Intern. Kongreß f. Hyg. und Demographie 23. bis 29. IX. 1907. Berlin 1908, S. 160. — [55]) *Levaditi, C.*, Le cil du Treponema pallidum. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **71**, 156. 1911. — [56]) *Levaditi, C.* und *V. Danulesco*, Etude des spirochètes cultivés des produits syphilitiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris **73**, 256. 1912. — [57]) *Levaditi, C.* und *J. McIntosh*, Contribution à l'étude de la culture de Treponema pallidum. Ann. de l'inst. Pasteur **21**, 784. 1907. — [58]) *Löwenberg, Paul*, Über Konservierung und Versendung von spirochätenhaltigem Reizserum in Capillarröhrchen zwecks Frühdiagnose der Lues. Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 30. — [59]) *Löwenthal*, zitiert bei *Ploeger*. [60]) *Löwy, Carl*, Beiträge zur Spirochätenfrage. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **80**, Heft 2. 1906. — [61]) *Meirowsky*, Beobachtungen an lebenden Spirochäten II. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 37. — [62]) *Meirowsky*, Untersuchungen über die Stellung der Spirochäten im System. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 11. — [63]) *Meirowsky*, Studien über die Fortpflanzung von Bakterien, Spirillen und Spirochäten. Berlin 1914. — [64]) *Meyer, Artur*, Die Zelle der Bakterien. Jena 1912. — [65]) *Mucha, Viktor*, Über den Nachweis der Spirochaeta pallida im Dunkelfeld. Med. Klinik 1908, Nr. 39. — [66]) *Mucha, Viktor* und *Landsteiner*, Berichte über die Verhandl. d. Berliner dermatol. Gesellschaft. Monatshefte f. Dermatol. **44**, 295. — [67]) *Mühlens, P.*, Vergleichende Spirochätenstudien. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **57**, 405. 1907. — [68]) *Mühlens, P.*, Über Züchtungsversuche der Spirochaeta pallida und Spirochaeta refringens, sowie Tierversuche mit den kultivierten Spirochäten. Klinisches Jahrb. **23**. Jena 1910. — [69]) *Mühlens, P.*, Treponema pallidum (Schaudinn) in S. v. Prowazeks Handbuch der pathogenen

Protozoen. Bd. 1. Leipzig 1912. — [70]) *Mühlens, P.* und *Löhe*, Über Züchtungsversuche der Spirochaeta pallida. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **47**, 487. 1907. — [71]) *Nakano, H.*, Über die Reinzüchtung der Spirochaeta pallida. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 28. — [72]) *Nakano, H.*, Über Teilungsformen der reingezüchteten Syphilisspirochäten. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 22. — [73]) *Nichols, Henry J.*, Observations on a Strain of Spirochaeta pallida Isolated from the Nervous System. Journ. of. exp. med. **19**, 362. 1914. — [74]) *Noguchi, Hideyo*, Über die Gewinnung von Reinkulturen von pathogener Spirochaeta pallida und von Spirochaeta pertenuis. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 29. — [75]) *Noguchi, Hideyo*, Kulturelle und immunisatorische Differenzierung zwischen Spirochaeta pallida, Spirochaeta refringens, Spirochaeta microdentium und Spirochaeta macrodentium. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig. **14**. Jena 1912. — [76]) *Noguchi, Hideyo*, Cultural Studies on Mouth Spirochaetes (Treponema microdentium and macrodentium). Journ. of exp. med. **15**, 81. 1912. — [77]) *Noguchi, Hideyo*, The Direct Cultivation of Treponema pallidum Pathogenic for the Monkey. Journ. of exp. med. **15**, 90. 1912. — [78]) *Noguchi, Hideyo*, Morphological and Pathogenic Variations in Treponema pallidum. Journ. of exp. med. **15**, 201. 1912. — [79]) *Noguchi, Hideyo*, Pure Cultivation of Spirochaeta refringens. Journ. of exp. med. **15**, 466. 1912. — [80]) *Noguchi, Hideyo*, A Method for Cultivating Treponema pallidum in Fluid Media. Journ. of exp. med. **16**, 21. 1912. — [81]) *Noguchi, Hideyo*, Treponema mucosum (New Species), a Mucin Producing Spirochaeta from Pyorrhea alveolaris, Grown in Pure Culture. Journ. of exp. med. **16**, 194. 1912. — [82]) *Noguchi, Hideyo*, Pure Cultivation of Spirochaeta phagedenis (New Species), a Spiral Organism Found in Phagedenic Lesions on Human External Genitalia. Journ. of exp. med. **16**, 261. 1912. — [83]) *Noguchi, Hideyo*, Cultivations of Treponema calligyrun (New Species) from Condylomata of Man. Journ. of exp. med. **17**, 89. 1913. — [84]) *Noguchi, Hideyo*, Die Reinzüchtung der Spirochäten. Ärztl. Verein in Frankfurt a. M. 1. X. 1913. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 44. — [85]) *Noguchi, Hideyo*, Des moyens de reconnaître le tréponème pâle en cultures pures. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris **74**, 984. 1913. — [86]) *Noguchi, Hideyo*, Morphological Characteristics and Nomenclature of Leptospira (Spirochaeta) icterohaemorrhagiae (Inada and Ido). Journ. of exp. med. **27**, 575—592. 1918. — [87]) *Noguchi, Hideyo*, The Spirochetal Flora of the Normal Male Genitalia. Journ. of exp. med. **27**, 667—678. 1918. — [88]) *Oelze, F. W.*, Über Beobachtung von Spirochäten im hängenden Tropfen bei Dunkelfeldbeleuchtung. Dermatol. Wochenschr. **70**. 1920. — [89]) *Oelze, F. W.*, Über die Bewegung der Spirochaeta pallida. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 32. — [90]) *Oelze, F. W.*, Untersuchungen über den Syphiliserreger. Leipzig 1922. — [91]) *Oppenheim* und *Weeney*, zitiert bei *Ploeger*. — [92]) *Pfender, Charles A.*, Medicozoological Nomenclature; the Correct Name of the Protozoon of Syphilis. New York med. journ. 27. V. 1911. — [93]) *Ploeger, H.*, Die Spirochäten bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 29. — [94]) *Proca, G.*, *P. Danilo* et *A. Stroe*, Sur les Spirochètes „intermédiaires" des lesions syphilitiques. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **76**, 318. 1914. — [95]) *v. Prowazek, S.*, Morphologische und entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen über Hühnerspirochäten. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **23**, 554. 1906. — [96]) *v. Prowazek, S.*, Vergleichende Spirochätenuntersuchungen. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **26**, 23. 1907. — [97]) *Reuter, Karl*, Neue Befunde von Spirochaeta pallida (Schaudinn) im menschlichen Körper und ihre Bedeutung für die Ätiologie der Syphilis. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **54**, 49. 1906. — [98]) *Riehl*, Zur Frühdiagnose der Syphilis. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 26. — [99]) *Schaudinn, Fritz*, Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida. Vorl. Mitteilung. Dtsch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 42. —

[100]) *Schaudinn, Fritz,* Zur Kenntnis der Spirochaeta pallida und anderer Spirochäten. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **26**. 1907. — [101]) *Schaudinn, Fritz* und *Erich Hoffmann,* Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Spirochäten in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **22**, Heft 2. 1905. — [102]) *Schaudinn, Fritz* und *Erich Hoffmann,* Über Spirochaeta pallida bei Syphilis und die Unterschiede dieser Form gegenüber anderen Arten dieser Gattung. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 22 und 23. — [103]) *Schellack,* Studien zur Morphologie und Systematik der Spirochäten aus Muscheln. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt **27**. 1907. — [104]) *Schereschewsky, J.,* Experimentelle Beiträge zum Studium der Syphilis. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **47**, 41. 1908. — [105]) *Schereschewsky, J.,* Züchtung der Spirochaeta pallida (Schaudinn), vorl. Mitteilung. Dtsch. med, Wochenschr. 1909, Nr. 19. — [106]) *Schereschewsky, J.,* Weitere Mitteilung über die Züchtung der Spirochaeta pallida. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 29. — [107]) *Schereschewsky, J.,* Bisherige Erfahrungen mit der gezüchteten Spirochaeta pallida. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 38. — [108]) *Schereschewsky, J.,* Mikroskopische Frühdiagnose der Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 23. — [109]) *Schereschewsky, J.,* und *W. Worms,* Spirochätotropie und Luesprophylactica. Dtsch. med. Wochenschr. **47**, Nr. 7. 1921. — [110]) *Schütz, Josef,* Mitteilungen über Spirochaeta pallida (Schaudinn) und Cytorrhyctes (Siegel). Münch. med. Wochenschrift 1906, Nr. 12. — [111]) *Selenew, J. F.,* Zur Morphologie der Spirochaeta pallida, Ring- und Sternformen derselben. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **54**, 7. — [112]) *Sézary, A.* et *H. Paillard,* Constatation du tréponème dans le liquide céphalo-rhachidien au cours de l'hémiplégie syphilitique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Paris S. 68. 1910. I, — [113]) *Shmamine, Tohl,* Über die Reinzüchtung der Spirochaeta pallida und der nadelförmigen Bakterien aus syphilitischem Material, mit besonderer Berücksichtigung der Reinkultur von Spirochaeta dentium und des Bacillus fusiformis aus der Mundhöhle. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **65**, 311. 1912. — [114]) *Siebert, W.,* Studien über Spirochäten und Trypanosomen. Arch. f. Protistenk. 1908, S. 363. — [115]) *Sobernheim, G.* und *E. Tomasczewski,* Über Spirochaeta pallida. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 39. — [116]) *Sowade, H.,* Die Kultur der Spirochaeta pallida und ihre experimentelle Verwertung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **114**, Heft 1. 1912. — [117]) *Sowade, H.,* Die Methoden zur Darstellung und Züchtung von Spirochäten in: Klinische Beiträge. Herausg. von Prof. Dr. L. Brauer, Würzburg 1913. — [118]) *Sterling-Okamiewski, Stefan,* Beitrag zur Bakteriologie der Recurrensspirochäte, zugleich ein Beitrag zur Wirkung des Neosalvarsans auf Rückfallfieberkranke. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **82**, Heft 6. — [119]) *Straßburger-Jost-Schenck,* Lehrbuch der Botanik. 10. Aufl. Gustav Fischer, Jena 1910. — [120]) *Szécsi, St.,* Die Züchtung der Spirochaeta pallida. Med. Klinik 1913, Nr. 34. — [121]) *Thom, Burton Peter,* Strain in Spirochaetes. Americ. journ. of syphilis **5**, Nr. 1, S. 9—19. 1921. — [122]) *Thoms, Wolfgang,* Zum Spirochätennachweis bei Syphilis. Dtsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 31. — [123]) *Volpino, Guido* und *Arturo Fontana,* Einige Voruntersuchungen über künstliche Kultivierung der Spirochaeta pallida (Schaud.). Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **42**, 666. — [124]) *v. Wassermann, A.* und *M. Ficker,* Reinkulturen der Spirochaeta pallida im festen und flüssigen Nährboden, sowie Übertragung dieser Kultur auf Tiere. Vorgetragen in der Hufelandgesellschaft zu Berlin 9. III. 1922. Klin. Wochenschr. 1. Jahrg., Nr. 22. 1922. — [125]) *Ward, Henry B.,* The spirochaetes and their Relationship to other Organisms. The American Naturalist **42**, 374. 1908. — [126]) *Wechselmann, Wilhelm* und *Waldemar Loewenthal,* Untersuchungen

über die Schaudinn-Hoffmannschen Spirochätenbefunde in syphilitischen Krankheitsprodukten. Med. Klinik 1905, Nr. 26. — [127]) *Zabolotny, D.* und *Maslakowetz,* Beobachtungen über die Beweglichkeit und Agglutination der Spirochaete pallida. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **44**, Heft 6. — [128]) *Zettnow,* Über Geißelzöpfe, Spirochaete polyspira und Planosarcina Schaudinni. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **58**, 386. 1908. — [129]) *Zinsser, Hans, J. G. Hopkins* and *Malcolm McBurney,* Studies on Treponema pallidum and Syphilis. Journ. of exp. med. **23**, 329. 1916; **24**, 561. 1916. — [130]) *Zuelzer, Margarete,* Über Spirochaeta plicatilis Ehrenberg und deren Verwandtschaftsbeziehungen. Arch. f. Protistenk. **24**, 1. 1912. — [131]) *Zuelzer, Margarete,* Biologische und systematische Spirochätenuntersuchungen. 8. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Jena. 1920. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **85**.

Berichtigung.

In der Abhandlung von *Nicolau* und *Blumental* in Band 143 Heft 3 auf Seite 447 Zeile 7 von unten muß es heißen: eine 10prozentige Suspension

(Aus der Universitäts-Hautklinik zu Breslau [Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. *Jadassohn*].)

Zur Pathologie und Therapie der Impfsyphilis und spontanen Spirochätose des Kaninchens.

Von

Privatdoz. **Dr. Wilhelm Frei,**
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 14. April 1923.)

Die folgenden Mitteilungen sollen in erster Reihe über die *Ergebnisse therapeutischer Versuche* berichten, die wir im Laufe der letzten 4 Jahre an syphilitischen Kaninchen sowie in beschränktem Maße auch an spontaner Kaninchen-Spirochätose mit Salvarsan und vor allem mit Quecksilber vorgenommen haben.

Seither sind bereits einige Veröffentlichungen, hauptsächlich von seiten *Kolles* und seiner Mitarbeiter sowie zweier amerikanischer Forscher *Brown* und *Pearce*, erfolgt, die *einen Teil* der von uns bearbeiteten therapeutischen Fragen zum Gegenstand haben, und die über ähnliche Resultate berichten, wie sie von uns beobachtet worden sind. Trotzdem halten wir auch diesen Teil unserer Untersuchungen für mitteilenswert, da in Versuchsanordnung und Fragestellung Unterschiede bestehen, die unsere Befunde nicht nur zur Bestätigung, sondern auch zur Ergänzung der Ergebnisse der erwähnten Autoren geeignet erscheinen lassen.

Bei der unzweifelhaften Bedeutung der Eigenschaften der Spirochätenstämme auch für experimentell- therapeutische Versuche müssen der Erörterung dieser Befunde zunächst genauere *Angaben über den für die Untersuchungen verwendeten Pallidastamm* vorausgeschickt werden, zumal er nächst dem *Truffistamm* des *Ehrlich*schen Instituts wohl das älteste zur Zeit existierende Kaninchenvirus darstellt und daher zugleich geeignet erscheint, als Prüfstein für einige Theorien zu dienen, die in den letzten Jahren nach Beobachtungen an anderen Passagestämmen auf dem Gebiete der Pathologie der Kaninchensyphilis aufgestellt worden sind (*Brown* und *Pearce*).

Unser Stamm ist *im Jahre 1910* von *Kuznitzky* aus Saugserum von Analpapeln eines sekundär-luetischen unbehandelten Patienten gewonnen worden und befindet sich zur Zeit in seiner 86. Kaninchenpassage. Er hat bereits für frühere unter der Leitung *Albert Neissers* vorgenommene chemo-therapeutische bzw. immunobiologische Versuche

von *Dubois*, *Starke*, *Nakano* und *Reenstierna* gedient, ohne daß bisher nähere Mitteilungen über sein Verhalten im Tierkörper gemacht worden wären.

I. Die Symptomatologie der Kaninchensyphilis bei Impfungen mit unserm Pallidastamm.

Während es sich im Hinblick auf die älteren umfassenden Sammelreferate (*Bering*, *Landsteiner*, *Sobernheim* usw.) und das neuere von *Steiner* sowie vor allem im Hinblick auf das Standardwerk von *Uhlenhuth* und *Mulzer* (vgl. dazu auch die kürzlich erschienene Übersicht von *Uhlenhuth*) erübrigt, auf frühere Forschungsergebnisse im Einzelnen einzugehen, erscheint es doch am Platze, unter Berücksichtigung der neuesten, insbesondere auch amerikanischen, Literatur unseren eigenen Erfahrungen wenigstens einen *kurzen allgemeinen Überblick* über die Symptomatologie der experimentellen Kaninchensyphilis vorauszuschicken. Eine Reihe von Fragen, die im Anschluß an eigene Beobachtungen weiter unten ausführlicher erörtert werden, sei dabei zunächst übergangen bzw. nur gestreift.

Die *primären Veränderungen* am Orte der Inokulation nach intraokularer, intratestaler oder subcutaner, insbesondere subscrotaler, Impfung sind hinreichend bekannt. *Brown* und *Pearce*, die in einer großen Anzahl eingehender und vortrefflich illustrierter Arbeiten neuerdings das ganze Gebiet der Kaninchensyphilis behandeln, betonen, daß eine Infektion auch ohne wahrnehmbare lokale Reaktion an der Inokulationsstelle zustande kommen könne, eine Beobachtung, über die auch *Plaut* und *Mulzer* aus letzter Zeit berichten, ebenso wie sie bereits früher in einzelnen Fällen gemacht worden ist (*Igersheimer*, *Colombo*, *Arzt* und *Kerl*, *Kolle* und *Ritz*, *Uhlenhuth* und *Mulzer*).

Die Verbreitung des Virus kann zunächst einmal durch *direktes Übergreifen* großer Scrotalschanker auf den Testikel und umgekehrt von Testikelaffekten auf die Hodenhaut erfolgen.

Eine *Verbreitung auf dem Lymphwege* ist unter anderem dann in Betracht zu ziehen, wenn sich im Anschluß an primäre Orchitiden räumlich getrennt noch weitere Infiltrate im gleichen Hoden oder zugehörigen Nebenhoden entwickeln, obwohl bei der starken Disposition dieser Organe für hämatogene Metastasen die Möglichkeit eines hämatogenen Ursprungs niemals ausgeschlossen werden kann. Eindeutiger sind die Beobachtungen über lokale Dissemination des Virus in der Scrotalhaut. Schon *Truffi* hat z. B. bei einem seiner Kaninchen die Entwicklung von Papeln in der Umgebung alter Initialherde feststellen können. Neuerdings haben sich *Brown* und *Pearce* auch zu dieser Frage geäußert. Sie beobachteten — in Ausnahmefällen — die Entwicklung multipler Herde in der Umgebung von Primäraffekten, die teils zur Verschmelzung zu einer Schankermasse neigten, teils eine Beziehung zur älteren Läsion vermissen ließen, ferner die Bildung strangartiger vom Primäraffekt ausgehender Infiltrate, die in ihrem Verlauf knotenähnliche Verdickungen trugen. Dagegen ist es wiederum zweifelhaft, wieweit isolierte, nach Scrotalimpfung auftretende Orchitiden derselben Seite oder auch umgekehrt isolierte Scrotalschanker nach intratestaler Impfung (zuerst von *Hoffmann*, *Löhe* und *Mulzer* beobachtet) hierher gehören. Denn es kann sich in diesen Fällen — vor allem im ersteren — auch um eine hämatogene Aussaat

(siehe oben) oder — vor allem im letzteren — um ein bei der Impfung zurückgelassenes Spirochätendepot handeln.

Der *Übergang auf die regionären Lymphdrüsen* findet bei erfolgreichen scrotalen oder intratestalen Impfungen in allen Fällen statt. Bei Scrotalimpfung sind es die Inguinaldrüsen, die bei Verwendung von sog. Passagevirus regelmäßig (*Ossola, Truffi*) und schon sehr frühzeitig (*Brown* und *Pearce*: 2 Tage nach der Inokulation) befallen werden, bei intratestaler Impfung nach den letztgenannten Autoren die sakralen retroperitonealen Drüsen; doch kann auch vom Testikel aus ein Übergang auf die Inguinaldrüsen erfolgen (*Uhlenhuth* und *Mulzer, Brown* und *Pearce, Eberson*).

Späterhin findet nach *Brown* und *Pearce*, die aber ihre Erfahrungen an besonders virulenten Stämmen gesammelt haben, regelmäßig eine *Spirochäteninvasion in alle übrigen oberflächlichen Lymphdrüsen* statt, die sich klinisch häufig nur an den Kniefaltendrüsen manifestiert. Hier konnten *Brown* und *Pearce* die Erreger bei einer Reihe von Kaninchen nachweisen, die sich bereits längere Zeit — bis zu 25 Monaten — im Stadium „echter Latenz" befanden; allerdings handelte es sich in fast allen Fällen um Tiere, bei denen vorher Sekundärsymptome vorhanden gewesen waren.

Auch *der Übertritt des Virus in die Blutbahn* erfolgt sehr frühzeitig. *Uhlenhuth* und *Mulzer* sowie *Eberson* fanden 1 Woche nach intratestaler, *Brown* und *Pearce* nach scrotaler Impfung das Blut infektiös.

Sichtbare Zeichen der Generalisierung gehören bei der überwiegenden Mehrzahl der bisher untersuchten Stämme — außer nach Impfung in die Blutbahn (*Uhlenhuth* und *Mulzer*) — zu den Ausnahmeerscheinungen. Außergewöhnlich ist, daß sie *Baeslock* (zitiert nach *Brown* und *Pearce*) unter 800 Kaninchen nicht ein einziges Mal beobachtet hat. Dagegen konnten sie *Arzt* und *Kerl* bei 3 Stämmen, die bemerkenswerterweise sämtlich von — allerdings nach unserer Auffassung unzureichend — behandelten Luesfällen herrührten (2 Chancres redux und 1 Sklerosenarbe; alle 3 mit Salvarsan, zum Teil in Kombination mit Quecksilber, behandelt), in einem hohen Prozentsatz der Fälle feststellen, und ebenso *Nichols* bei einem aus der Lumbalflüssigkeit eines Salvarsan-Neurorezidivs gewonnenen Stamm. Bei diesem haben sie dann im Laufe der Passagen nach *Brown* und *Pearce* noch eine Zunahme erfahren, ebenso wie auch der Truffistamm des Georg Speyer-Hauses in letzter Zeit eine stärkere Neigung zur Generalisierung zeigte (*Kolle*).

Die früher beobachteten Sekundärerscheinungen betrafen meist Auge, Hoden und Nebenhoden, in zweiter Reihe Haut und Schleimhaut. Die Veränderungen am Auge haben in letzter Zeit durch *Igersheimer* an dem Frankfurter Material sowie durch *Brown* und *Pearce* eine eingehende Bearbeitung gefunden. *Nichols* hat zuerst darauf hingewiesen, daß bei gewöhnlicher Impfung auch am Augenhintergrund metastatische Krankheitserscheinungen in Form einer begrenzten Chorioiditis (Hämorrhagien), hauptsächlich im unteren Pol, teils mit, teils ohne andere Läsionen des Auges, auftreten können; *Igersheimer* hatte schon früher nach Injektionen von Spirachätenkulturen in die Carotis Opticusveränderungen (Atrophie) gefunden. In neuerer Zeit haben weiterhin *Brown* und *Pearce* in zahlreichen Fällen Veränderungen an Sehnen und Sehnenscheiden sowie, z. T. nur bei röntgenologischer Untersuchung, am Skelettsystem festgestellt, wie sie sonst hauptsächlich nach intravenöser (*Uhlenhuth* und *Mulzer*) und nur vereinzelt nach lokaler Impfung (*Kolle* und *Ritz*) beobachtet worden waren. Ferner fanden *Tilp* und *Plaut, Mulzer* und *Neubürger* histologisch nachweisbare Läsionen der Leber, letztere, *Arzt* und *Kerl* sowie *Brown* und *Pearce* Erkrankungen von Herz und Aorta, *Grouven* bei einem Fall Spirochäten in der Niere, *Zinsser, Hopkins* und *McBurney* in einem anderen eine spezifische Peritonitis, eine Reihe von Autoren (*Steiner, Jakob* und *Weygandt, Biach, Plaut, Mulzer* und *Neubürger, Brown* und *Pearce*) Erkrankungen

des Zentralnervensystems und der Meningen und neuerdings *Plaut* und *Mulzer* auch Liquorveränderungen in Form von Eiweiß- und Zellvermehrung bei negativem Liquor-Wassermann.

Die *Wassermannsche Reaktion im Blut* gilt beim Kaninchen als unverwertbar, da sie auch bei ungeimpften Tieren öfters positiv ausfällt. Die *Blumenthal*sche Methode, die diese unspezifischen Reaktionen durch Erniedrigung der Extrakt- und Serumdosen vermeidet, hat den Nachteil, schwächere spezifische Reaktionen nicht zum Ausdruck zu bringen. Auch der Vorschlag von *Halberstaedter*, die Seren im aktiven Zustand zu untersuchen, hat sich nicht bewährt (*Uhlenhuth* und *Mulzer*). Ebensowenig hat sich die *Sachs-Georgi*-Reaktion verwenden lassen (*Kolle*). Möglicherweise kann man die *Meinicke*sche Reaktion (D. M.) für die Kaninchensyphilis heranziehen [*Jantzen, Bachmann*][1]).

Von zahlreichen anderen Ergebnissen der experimentellen Syphilisforschung sei hier nur noch die Tatsache angeführt, daß es auch gelungen ist — zuerst *Kolle* und *Ritz* — beim Kaninchen eine *Übertragung der Krankheit durch den Geschlechtsakt* zu erzielen. Dagegen ist es bisher im allgemeinen nicht geglückt, auf natürlichem Wege beim Kaninchen sichere *kongenitale Syphilis* mit krankhaften Veränderungen zu erzeugen (*Bertarelli, Simonelli, Lombardo, Uhlenhuth* und *Mulzer, Levaditi, Marie* und *Isaicu* u. a.; einzige Ausnahme *Wiman*), wenn auch die Permeabilität der Kaninchenplazenta für die Spriochaeta pallida nachgewiesen worden ist (*Uhlenhuth* und *Mulzer, Arzt* und *Kerl*).

Bei unseren Versuchen, die sich auf mehr als 300 Kaninchen erstreckten, wurde die Inokulation gewöhnlich durch subscrotale oder intratestale Impfung vorgenommen, und zwar teils einseitig (dann scrotal) teils doppelseitig (dann meist auf der einen Seite subscrotal, auf der anderen intratestal nach *Tomasczewski*). Mitunter haben wir auch in die vordere Augenkammer geimpft, besonders bei Reinokulationen, bei denen wir diese Methode *neben* Haut- und Hodenimpfungen anwandten, um alle Möglichkeiten, das Virus zum Haften zu bringen, zu erschöpfen.

Erstimpfungen in die vordere Kammer — mit Gewebsstückchen nach der *Hoffmann*schen Technik — waren bei ausschließlich intraokularer, und zwar einseitiger Inokulation in ungefähr der Hälfte der Fälle erfolgreich. Die Inkubationszeit betrug meist 4—8 Wochen, in einem Fall $3^1/_2$ Monate; bei Reinokulationen nach Salvarsanbehandlung in je einem Fall sogar 6 und 8 Monate (der längste bisher beobachtete Zeitraum: 5 Monate, *Pürkhauer*; *Uhlenhuth* und *Weidanz* nach vorangegangener Präventivbehandlung: 112 und 122 Tage). Die Erkrankung begann sowohl bei Erst- wie bei Wiederimpfungen mit einer pericornealen Injektion in der Umgebung der Einstichstelle, an die sich eine allmählich von der Impfgegend sich ausbreitende und an Dichte zunehmende Trübung der Hornhaut wechselnder Stärke sowie Pannusbildung und öfters auch eine Iritis anschloß. In einem Fall beobachteten wir das von *Hoffmann* zuerst beschriebene „Granuloma corneale syphiliticum“. Die Erscheinungen hielten meist mehrere Monate an, verschwanden in

[1]) Cf. ferner *Sachs* und *Georgi*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 19, S. 880 sowie *Illert*, ebenda, Nr. 25, S. 1168.

anderen Fällen aber auch sehr schnell, um mitunter, vereinzelt sogar mehrfach, zu rezidivieren. Der Spirochätennachweis gelang in der Mehrzahl der Fälle, manchmal allerdings erst bei wiederholter Untersuchung, und zwar gewöhnlich nur im Kammerwasser, nur vereinzelt im Geschabsel von der Hornhautoberfläche (Dunkelfeld).

Intratestale Impfungen — mit Gewebsstückchen, nach *Uhlenhuth* und *Mulzer* mittels einer troikartähnlichen Kanüle in den Hoden hineingeschoben — waren bei 80—100% der Tiere erfolgreich und gingen mit einer Inkubation von $1^1/_2$—8, meist von 2—4 Wochen klinisch nachweisbar an. Einen Zusammenhang zwischen Dauer der Inkubation und Spirochätengehalt (vgl. die Verdünnungsversuche von *Uhlenhuth* und *Mulzer*) bzw. Alter der zur Impfung verwendeten Läsion (*Brown* und *Pearce*), das bei unseren Übertragungen zwischen 1 und 4 Monaten (von der Inokulation an gerechnet) variierte, konnten wir ebensowenig wie *Eberson* feststellen. Mitunter waren die Differenzen in der Inkubationszeit bei den einzelnen Tieren ein und derselben Serie ebenso groß wie zwischen den Durchschnittszeiten verschiedener Serien; so schwankte sie in einigen extremen Fällen innerhalb derselben Serie zwischen 2 und 7, 2 und $6^1/_2$, $1^1/_2$ und $6^1/_2$ Wochen. Somit schien nach unseren Befunden die Inkubationdauer bei Impfungen mit dem gleichen Passagestamm weniger von dem Impf- als von dem Tiermaterial bzw. von Zufälligkeiten bei der Impfung, die sich trotz möglichst großer Genauigkeit nicht regelmäßig ausschließen lassen (vgl. auch *Eberson*), abhängig zu sein. Die Erscheinungen bestanden meist in circumscripten, mitunter auch in diffusen Orchitiden oder in circumscripten Periorchitiden (*Uhlenhuth* und *Mulzer*). Ein Übergreifen auf das Scrotum oder die Ausbildung isolierter scrotaler Primäraffekte, die mitunter noch vor der Testicularläsion auftraten, wurde häufig beobachtet. Die intratestalen Impfeffekte hielten meist 2—4 Monate, in einigen Fällen auch kürzere (1 Monat) oder längere Zeit (bis 7 Monate) an. Daß ihre Dauer umgekehrt proportional der Intensität der Erscheinungen wäre (*Brown* und *Pearce*), haben wir an unserem Material nicht bestätigen können. Dagegen haben auch wir entsprechend den Befunden von *Brown* und *Pearce* mitunter einen „zyklischen Verlauf“ der Affektionen, d. h. ein Wiederaufflammen nach Zeiten des Stillstands oder der Rückbildung, festgestellt oder auch das Auftreten von Infiltraten in der Nachbarschaft abgeheilter intratestaler Läsionen (über die Möglichkeit ihres hämatogenen Ursprungs s. o.). Anschwellungen der *Leistendrüsen* kamen meist in Fällen zur Beobachtung, bei denen sich starke, zur Verklebung mit dem Scrotum führende diffuse Orchitiden entwickelten, und nur vereinzelt bei circumscripter Orchitis.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Tiere haben wir die Inokulation des Virus mittels *subscrotaler Impfung* (Einbringen von Impfstückchen

mit dem Troikart unter die Hodenhaut) vorgenommen, wobei wir schon bei einseitiger Inokulation gleichfalls in 80—100% der Fälle Primäraffekte erzielten. Die Inkubation (bis zum eben wahrnehmbaren Beginn einer *charakteristischen* Läsion) betrug durchschnittlich 1 bis 3 Wochen, meist 8—18 Tage, bei einzelnen Tieren 5 ja sogar 7 Wochen. Auch hier konnten wir keine sichere Beziehung zwischen Spirochätengehalt oder Alter des gewöhnlich aus Primäraffekten bestehenden Impfmaterials einerseits und Inkubationsdauer oder Zahl der positiven Impferfolge andererseits feststellen. Ebenso ging in einer Tierserie, die wir mit einer mäßig spirochätenreichen sekundären Papel impften, die Inokulation bei sämtlichen Kaninchen zur gewöhnlichen Zeit (10 Tage) an. Die Impfeffekte bestanden — entsprechend der Einteilung von *Brown* und *Pearce* — in der überwiegenden Mehrzahl aus circumscripten Schankern, vereinzelt auch aus einer diffusen, zum Teil an vorher bestehende circumscripte Herde sich anschließenden, zum Teil von vornherein auftretenden Induration der Scrotalhaut, die gelegentlich später an mehreren Stellen zur Ulceration und zur Ausbildung multipler Primäraffekte führte. Die typischen circumscripten Schanker besaßen in der Mehrzahl Knötchen- bzw. meist Knotenform und entwickelten sich häufig bis zu überwalnußgroßen Infiltraten, die früher oder später an der Oberfläche ulcerierten und auf den Testikel übergriffen; in der Minderzahl hatten sie lentikuläre oder scheibenförmige Gestalt und wiesen nur leichte bis kaum merkliche Grade der Induration, dafür meist verhältnismäßig große Krusten auf. Gut entwickelte Primäraffekte blieben gewöhnlich 3—4, in einzelnen Fällen 6—9 Monate bestehen, kleine, oberflächlichere etwa 1—3 Monate. Also auch bei Scrotalläsionen konnten wir nicht konstatieren, daß sich starke Infiltrate schneller als geringgradige zurückgebildet hätten. Ebenso hat *Kolle* beobachtet, daß die Rückbildung der kleinen knötchenförmigen Primäraffekte nach 3—4 Wochen, dagegen die der voll zur Entwicklung gelangten Schanker erst nach 6, 8, 10, 12 Monaten erfolgte. Ein Wiederaufflammen der Läsionen nach Zeiten des Stillstands oder Rückgangs sahen wir auch bei Scrotalschankern öfters ebenso in einigen Fällen das Auftreten eines Chancre redux nach vollendeter Spontanheilung des Initialaffekts, 4 mal auch nach medikamentöser Heilung (Hg).

Eine *lokale Disseminierung des Virus* stellten wir mit Sicherheit nur in einem Falle fest, bei dem nach einsetzender Rückbildung des Primäraffekts in seiner Umgebung, aber durch intakte Haut von ihm getrennt, eine Anzahl erbsen- bis halbpfenniggroßer flacher Infiltrate entstanden. Die häufig von uns beobachteten, unabhängig von Scrotalaffekt, oft erst nach seinem Rückgang, sich entwickelnden Infiltrate im Hoden oder Nebenhoden stellten wiederum, zum mindesten in der Mehrzahl, hämatogene Metastasen dar, da sie häufig gleichzeitig auch auf der

nicht geimpften Seite (zum Teil auch nur auf dieser) zur Ausbildung kamen. Die Entwicklung der Scrotalschanker war fast immer von einer fühlbaren Vergrößerung und Induration der zugehörigen *Leistendrüsen* begleitet. Häufig ließen sich Veränderungen an den Drüsen schon vor der Ausbildung der Primäraffekte und mitunter auch, ohne daß sich dieser in der Folge entwickelt hätte, feststellen. Ob es sich dabei stets um spezifische Affektionen handelte, mußte zweifelhaft erscheinen, weil diese anfängliche Drüsenvergrößerung manchmal schon nach wenigen Tagen zurückging. Eine absolut einheitliche Beziehung zwischen der Stärke der lokalen Reaktion und der Lymphadenitis konnten wir zwar ebensowenig wie *Brown* und *Pearce* feststellen, insofern als gelegentlich auch bei unbedeutenden Hautläsionen erhebliche Drüsenvergrößerungen auftraten, aber immerhin gewannen wir doch den ganz bestimmten Eindruck, daß *die stärksten Schanker auch die bedeutendsten Drüsenschwellungen* zur Folge hatten, im Gegensatz zu *Brown* und *Pearce*, die oft eine umgekehrte Proportionalität zwischen der Größe des Primäraffekts und der der Lymphadenitis fanden.

Bei den Tieren, bei denen *die Inokulationen im Auge, Hoden oder Scrotum nicht zu spezifischen lokalen Veränderungen* führten, haben wir Allgemeinerscheinungen, die sicher bewiesen hätten, daß trotzdem eine Infektion zustande gekommen wäre, bisher niemals beobachtet. Bei einem Teil von ihnen sprach außerdem der positive Ausfall späterer Reinokulationen dagegen, bei den übrigen, bei denen auch eine 2. und 3. Impfung negativ verlief, hätte die Frage, ob natürliche Resistenz oder symptomlose Infektion vorlag, nur durch Organverimpfungen entschieden werden können.

Unter den erfolgreich geimpften Tieren wurden *Sekundärerscheinungen*, abgesehen von den bereits erwähnten Infiltraten im Hoden und Nebenhoden, bei denen, soweit sie auf der inokulierten Seite auftraten, die Abgrenzung der Entstehung auf dem Blutwege gegenüber der auf dem Lymphwege bzw. per continuitatem unsicher war, *bei 12%* der nicht behandelten und nicht vorzeitig gestorbenen Tiere beobachtet, und zwar *am häufigsten metastatische Augenerkrankungen* (10%).

Diese traten gewöhnlich 3—4 Monate nach der Impfung, einmal schon 1 Monat (14 Tage nach Beginn des Primäraffekts), ein andermal dagegen erst 13 Monate nach der Impfung auf. (In einem Fall *Barbaglios* betrug das Intervall 2 Jahre und in einem von *Brown* und *Pearce* sogar 3 Jahre.) Bis auf ein Tier (Albino), bei dem eine doppelseitige Iritis ohne sichtbare Beteiligung der Hornhaut bestand, handelte es sich immer um — meist einseitige — Keratitiden mit pericornealer Injektion, Conjunctivitis und Pannusbildung, mitunter (nicht häufig) von einer Iritis begleitet. Die Intensität der Erscheinungen schwankte zwischen leichten, kurzdauernden, meist vom oberen Quadranten aus-

gehenden und intensiven, diffusen, hartnäckigen, vereinzelt bis zum Tode der Tiere (über 1 Jahr) anhaltenden Veränderungen. Oft wurde entsprechend den Befunden anderer Autoren ein, mitunter mehrmaliges, Nachlassen und Wiederaufflammen des Prozesses beobachtet und ebenso ein Rezidivieren nach völligem Verschwinden der Erscheinungen. Spirochäten konnten nur bei der Minderzahl der Tiere nachgewiesen werden, und zwar in situ ausschließlich im Kammerwasser, nicht dagegen an der Hornhautvorderfläche.

Sekundärerscheinungen an Haut und Schleimhäuten waren selten (4%). Hautpapeln traten an Ober- und Unterlidern, Ober- und Unterlippe, Nasenrücken und Nasenflügeln, Vorder- und Hinterschenkeln, am Schwanz und an der Penishaut (Reihenfolge nach der Häufigkeit), und zwar gewöhnlich in der Mehrzahl, auf; meist — auch am Kopf — in Form von großen (bis zu walnußgroßen), harten, häufig an der Oberfläche ulcerierenden, primäraffektähnlichen Knoten („Granulomata" *Brown* und *Pearce*), seltener auch in Form kleinerer Papeln. Solche wurden ferner an After — hier auch größere —, Präputium und Glans beobachtet, außerdem in mehreren Fällen Plaques der Nasenschleimhaut mit starkem eitrigschleimigen Sekret, gewöhnlich von Reizerscheinungen der Konjunktiven begleitet — eine Kombination, auf deren differentialdiagnostischen Wert gegenüber dem banalen infektiösen Schnupfen der Kaninchen *Brown* und *Pearce* hingewiesen haben. Im übrigen ließ sich der spezifische Charakter der Affektion leicht durch Spirochätennachweis im Schleimhautgeschabsel — nicht im Sekret — dartun. Im Anschluß an die Rhinitis bildeten sich späterhin meist charakteristische Papeln am Naseneingang aus (durch Reizwirkung provozierte Metastasen oder Autoinokulationen von außen?). Von *Knochenveränderungen* haben wir nur einmal eine Periostitis an der Schwanzwurzel und in 2 Fällen ein Übergreifen von Hautläsionen an Nasenrücken bzw. Schwanz auf das Periost konstatiert, Affektionen der Gelenke und Sehnen gar nicht, von *metastatischen Drüsenschwellungen* in einigen Fällen Vergrößerungen der Kniefaltendrüsen — teils neben, teils ohne andere Sekundärmanifestationen — und in einem Fall der Achseldrüsen. Alle diese Erscheinungen, häufig mehrere bei ein und demselben Tier, setzten 2 bis 4 Monate nach der Infektion ein und hielten gewöhnlich mehrere Monate an, in einem Fall, bei dem es zur Entwicklung besonders mächtiger Hautinfiltrate gekommen war, 8 Monate (bis zum Tode). Die Hautpapeln zeigten mitunter einen „periodischen" Verlauf.

Brown und *Pearce* haben ein großes Gewicht auf dieses „*Phänomen der Periodizität*" gelegt, das sie bei allen Arten von Läsionen (ebenso wie bei der Entwicklung der Krankheit im ganzen) beobachtet haben. Auch uns — ebenso wie anderen Autoren (metastatische Augenerkrankungen) — ist, wie bereits im einzelnen erwähnt, häufig dieser

periodische Verlauf — ein Wiederaufflammen der Erscheinungen nach Zeiten des Stillstands oder Rückgangs, mitunter auch ein Rezidivieren nach völliger klinischer Abheilung — bei den verschiedenen Arten von Primär- (Auge, Scrotum, Testikel) wie Sekundärläsionen (Auge, Haut) begegnet.

Dagegen können wir den genannten Autoren bisher, soweit uns unser Material ein Urteil gestattet, auf einem anderen Wege nur teilweise folgen. Unter den allgemeinen, die syphilitische Infektion des Kaninchens beherrschenden Gesetzmäßigkeiten, die sie aus ihren Beobachtungen ableiten, nimmt eine hervorragende Stellung das „*Gesetz der umgekehrten Proportionen*“ (the law of inverse proportions) ein. Dieses besagt, „daß die Dauer irgendwelcher aktiven Manifestationen der Krankheit umgekehrt proportional der Intensität und dem Grade der Lokalreaktion ist“. Wir haben, wie bereits erwähnt, an unserem zum mindesten an Primäraffekten sehr reichhaltigen Material diese Beobachtungen nicht bestätigen können. Aber nicht nur stark entwickelte Primäraffekte der Haut oder der Testikel blieben meist besonders lange Zeit bestehen (vgl. auch *Kolle*), sondern ebenso starke primäre oder auch metastatische Keratitiden und schließlich auch, soweit unsere auf diesem Gebiete verhältnismäßig spärlichen Beobachtungen ausreichen, Hautpapeln von besonderer Mächtigkeit.

Die Autoren haben *dieses Prinzip* weiterhin *auf die Krankheit im ganzen* ausgedehnt, indem sie angaben, „daß im allgemeinen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Manifestationen ebenso wie die Dauer und Intensität der Läsionen sich mit der Intensität und Ausdehnung der während der vorhergehenden Stadien entwickelten Reaktionen verminderte“, was geradezu eine Umkehr des früher beim Menschen für gültig gehaltenen *Bassereau*schen Gesetzes bedeuten würde[1]).

Nähere Belege für diese Anschauung haben sie unter anderem in ihrer Arbeit über die Hautsyphilis mitgeteilt. Sie fanden, daß jede Bedingung, die die Primärläsionen einschränkte oder unterdrückte, das Auftreten generalisierter Manifestationen begünstigte. „Mittel wie unilaterale Impfung statt bilateraler, unilaterale oder bilaterale Kastration (d. h. Beseitigung der intratestalen Impfläsionen) oder der Gebrauch von chemischen Agentien in Dosen, die die Primärläsionen zur Resorption brachten, ohne die infizierenden Mikroorganismen zu zerstören, konnten den Charakter der Infektion vollständig verändern und führten

[1]) Dieses besagt, daß die Gutartigkeit eines Schankers wenig schwere konstitutionelle Symptome anzeige, während seine Bösartigkeit schwere Folgeerscheinungen voraussehen lasse. (Näheres siehe *Fournier*, der übrigens selbst den Bereich des Gesetzes nur noch auf die ersten an den Schanker sich anschließenden Folgeerscheinungen beschränkt wissen will.) Bekannt ist besonders, daß sich zuweilen bei Lues maligna auch der Primäraffekt durch seine Schwere und den bedeutenden Zerfall auszeichnet.

bei einem großen Teil der geimpften Tiere zur Produktion generalisierter Läsionen."

Ein solches Gesetz würde natürlich eine große Bedeutung besitzen, besonders wenn wir es uns auf die menschliche Syphilis übertragen denken wollten.

Ein *Vergleich zwischen den zahlreichen ein- und doppelseitigen Impfungen*, die wir vorgenommen haben (einseitig subscrotal, doppelseitig subscrotal-intratestal), ergibt keinen höheren — im Gegenteil, was Zufall sein mag, einen etwas geringeren — Prozentsatz an Sekundärerscheinungen bei einseitiger Inokulation. Unsere Erfahrungen über die *Wirkung der Exstirpation der Primärläsionen*, die wir fast nur zur Gewinnung von Impfmaterial ausgeführt haben, sind zu klein, um entscheidend verwertet zu werden. Hinzu kommt noch, daß es sich bei uns, anders als bei *Brown* und *Pearce*, meist nur um Teilresektionen handelte, die gewöhnlich eine spätere Weiterentwicklung der Primäraffekte nicht verhinderten. Immerhin seien die Zahlen, da sie teilweise eher im Sinne dieser Autoren sprechen, angeführt. Von 23 derartig behandelten Tieren bekamen 5 später Sekundärerscheinungen, was etwas über dem Durchschnitt stehen würde. Berücksichtigt man dagegen nur die Fälle mit totaler — allerdings meist nicht wie bei *Brown* und *Pearce* im Frühstadium vorgenommener — Entfernung des Primäraffekts, so hätten wir bei 9 Kaninchen nur einmal Sekundärerscheinungen beobachtet.

Bedeutender ist wieder unser *Material an medikamentös, teils mit Salvarsan, teils mit Quecksilber, behandelten und hinreichend lange Zeit beobachteten Tieren*, das sich aus 3 verschiedenen Gruppen zusammensetzt: Erstens aus 33 Tieren, deren Behandlung *erst nach Abheilung der Primäraffekte* erfolgte. Keins von ihnen erkrankte nachträglich an Sekundärerscheinungen. Sie kommen aber schon deswegen hier nicht in Betracht, weil bei der Mehrzahl von ihnen bereits vor der Behandlung die Periode, in der Sekundärerscheinungen aufzutreten pflegen, verstrichen war. Die zweite Gruppe bestand aus 34 Tieren, bei denen die Behandlung *im späteren Primärstadium*, $1^1/_2$—$2^1/_2$ Monate nach der Impfung, einsetzte. 18 von ihnen (darunter kein Fall von späterer Lues II) waren zu intensiv — mit Salvarsan bzw. kombiniert — behandelt, um den Bedingungen von *Brown* und *Pearce* zu entsprechen. Es blieben also aus dieser Gruppe noch 16 mit Quecksilber behandelte Tiere übrig. Sicherlich war bei ihnen, mindestens bei dem überwiegenden Teil, die angewandte Behandlung zur Heilung unzureichend. Bei 2 Tieren verschwanden sogar die Primäraffekte nicht einmal vollständig, bei einem weiteren bildete sich ein Chancre redux. Dementsprechend gelang auch die Reinokulation nur bei einem Tiere. Trotzdem entwickelten sich nur in einem Fall Sekundärerscheinungen.

Drittens haben wir noch 21 *im Initialstadium des Primäraffekts* behandelte Tiere genügend lange beobachten können. Von diesen seien 7 Tiere ausgeschaltet, die mit zu hohen Salvarsandosen behandelt worden waren, und 7 weitere mit Quecksilber behandelte, bei denen vorzeitige, positiv verlaufene Reinokulationen die Entwicklung späterer Rezidive unterdrückt haben konnten (s. u.); auch hier kam nur ein Fall von Sekundärerscheinungen zur Beobachtung. Dagegen war sehr auffällig, daß bei den übrigen 7 Tieren, bei denen nach einseitiger *scrotaler* Impfung und Frühbehandlung mit Quecksilber keine Reinokulationen vorgenommen waren, späterhin in 5 Fällen Infiltrate in Hoden bzw. Nebenhoden — in der Mehrzahl auf der nicht beimpften Seite — und auch in 2 dieser Fälle Metastasen an Haut und Schleimhaut sowie in einem 6. metastatische Augenveränderungen auftraten — Zahlen, wie sie von unbehandelten Tieren bei weitem nicht erreicht wurden, und die *durchaus im Sinne von Brown und Pearce zu verwerten waren.* Da auch diese Autoren, soweit ich ihre Mitteilungen übersehe, ihre Beobachtungen bei Behandlung im Frühstadium — mit subtherapeutischen Dosen von Altsalvarsan, Neosalvarsan und Arsenophenylglycil dichloraminophenol — gesammelt haben, so erscheint es im Hinblick auf unsere abweichenden Befunde an älteren Primäraffekten angebracht, die Behauptung, daß bei der Kaninchensyphilis durch unzureichende Behandlung das Auftreten von Sekundärerscheinungen begünstigt werde, zunächst *auf das Frühstadium der Infektion zu beschränken.*

Daß sich die *Dauer und Intensität der Sekundärläsionen* mit der Intensität und Dauer der *Primäraffekte* vermindert hätte, ist uns wiederum nicht aufgefallen. So besaß gerade dasjenige Tier, bei dem eine Anzahl besonders großer (zum Teil überwalnußgroßer) und gleichzeitig auch besonders hartnäckiger Hautpapeln auftrat, an beiden Hoden mächtige, gleichfalls überwalnußgroße Primäraffekte, die 8 Monate lang bestanden und erst zurückgingen, als die Hautpapeln bereits auf der Höhe ihrer Entwicklung standen. Doch erscheint uns unser Material an Sekundärerscheinungen — mit Ausnahme von Keratitiden — im ganzen nicht groß genug, um uns in dieser Frage ein eigenes Urteil zu ermöglichen, zumal ein Teil dieser Tiere zu früh starb.

Aus demselben Grunde möchten wir uns auch jeder Stellungnahme zu den Angaben von *Brown* und *Pearce* enthalten, daß sie *durch Variation der Versuchsbedingungen Einfluß auf die Art der zur Entwicklung kommenden Sekundärerscheinungen* gewinnen konnten, daß z. B. Frühentfernung der Testikel (+ Primärsyphilome) besonders häufig zu Knochenläsionen — zu denen außerdem unser Stamm fast gar nicht zu neigen scheint —, einseitige Testikelimpfungen mit ungehindertem Verlauf der Infektion zu Augen-, Haut- und Schleimhaut-, dagegen doppelseitige nur zu Augenläsionen führten, wenn wir auch bei doppelseitiger Impfung

(subscrotal + intratestal) nicht seltener Hautläsionen gefunden haben als bei einseitiger (subscrotal).

Außer von der Variation der Infektionsbedingungen hängt der Verlauf der syphilitischen Allgemeinerkrankung des Kaninchens *von der Art des Virus und der Beschaffenheit des Wirtsorganismus* ab. Daß es *Spirochätenstämme* gibt, die eine besondere Neigung zur Produktion generalisierter Läsionen besitzen, ist durch die Befunde von *Nichols*, *Arzt* und *Kerl*, *Brown* und *Pearce*, *Plaut* und *Mulzer* einwandfrei erwiesen. Daß auch *die Beschaffenheit des Versuchstieres* für diese Frage eine Bedeutung besitzt, konnte man, soweit es sich um den Verlauf nach lokaler Inokulation handelte, bisher nur aus der Tatsache erschließen, daß von einer Reihe gleichzeitig und gleichartig geimpfter Tiere immer nur ein gewisser Prozentsatz an Sekundärerscheinungen erkrankte. Näheres über die Ursachen war nicht bekannt. Bei Impfung in die Blutbahn hatten *Uhlenhuth* und *Mulzer einen Einfluß des Alters* feststellen können, insofern als ganz junge Tiere danach noch häufiger luetische Allgemeinmanifestationen zeigten als ältere. Daß auch bei Impfungen ins *Gewebe* das Alter der Tiere für den späteren Verlauf der Erkrankung eine ähnliche Rolle spielt, haben wir an unserem Material, das aus halb oder ganz ausgewachsenen Tieren bestand, nicht konstatieren können. Wir haben auch im Hinblick auf die von *Uhlenhuth* und *Mulzer* nach Impfung in die Blutbahn erhobenen Befunde versucht, bei neugeborenen bzw. nur wenige Tage alten Kaninchen durch Inokulation in die vordere Augenkammer oder unter die Haut der Leistengegend eine syphilitische Infektion zu erzeugen. Doch sind von 6 dieser Tiere 5 bereits 9—10 Tage nach der Impfung verendet. Das 6., das 2 Monate später starb, wies bis zu seinem Tode keine luetischen Symptome auf.

Dagegen ergibt sich aus unserem Material eine interessante *Beziehung zwischen Generalisierung und Tierstamm.* Wir züchten seit 3 Jahren in unserem Tierbestand eine immer wieder durch fremde Zuchtböcke gleicher Rasse aufgefrischte „Familie" (im tierzüchterischen Sinne) von silbergrauen Kaninchen mit stärkerem schwarzhaarigen Einschlag fort, die bei mehr als $^2/_3$ aller erfolgreichen Impfungen (bei 9 Tieren 7 mal) Sekundärerscheinungen, und zwar genau wie die anderen Tiere neben Haut- und Schleimhautveränderungen hauptsächlich Keratitiden, lieferte, während unsere Durchschnittszahl an Sekundärerscheinungen, wie erwähnt, insgesamt nur 12 und abzüglich dieser silbergrauen Tiere sogar nur 10% betrug. Um festzustellen, ob es sich hierbei um eine Rasseneigentümlichkeit handelte, haben wir auch verschiedentlich silbergraue Kaninchen anderer Herkunft mit unserem Virus geimpft, einmal 3 Tiere eines Wurfs, von denen keins, und ein andermal 2, von denen eins mit Sekundärsymptomen erkrankte. Das Material ist noch zu klein, um diese Frage entscheiden zu können. Jedenfalls dürfte *die*

besondere Neigung unseres eigenen silbergrauen Stamms — der übrigens durchgängig starke Primäraffekte aufwies — *zu Allgemeinmanifestationen* schon auf Grund unserer bisherigen Beobachtungen erwiesen sein[1]).

Im Hinblick auf das hohe Alter unseres Passagestamms ist es von besonderem Interesse, der Frage nachzugehen, *ob sich im Laufe der Jahre eine Änderung in seinem Verhalten gegenüber dem Tierkörper vollzogen hat.*

Die Mehrzahl der Autoren gibt an, daß mit der Zahl der Passagen eine „*Virulenzsteigerung*" stattfindet. So haben *Truffi, Aumann* u. a. im Anschluß an den Übergang des Virus vom Menschen auf das Tier und *Uhlenhuth* und *Mulzer* sogar noch bei späteren Übertragungen eine Abnahme in der Inkubationsdauer der Primärerscheinungen konstatiert, *Bertarelli, Ossola, Uhlenhuth-Mulzer* u. a. eine Zunahme der positiven Impferfolge, *Ossola* und *Uhlenhuth* ein stärkeres Wachstum der Primäraffekte (was nach *Brown* und *Pearce* einen stärkeren Schutz gegen Allgemeinerscheinungen, also für den Gesamtverlauf der Krankheit eher eine Virulenzabnahme bedeuten würde). *Uhlenhuth* sowie *Kolle, Ruppert* und *Möbus* ist es erst nach vielen Passagen gelungen, an außergewöhnlichen Impfstellen einigermaßen regelmäßig Primäraffekte zu erzeugen. Ferner bezogen *Brown* und *Pearce* ihre hohen Zahlen an Sekundärmanifestationen unter anderem darauf, daß sie mit älteren Stämmen gearbeitet haben, als sie gewöhnlich gebraucht wurden (obgleich der eine ihrer beiden Stämme, der von *Nichols* isoliert war, nach den Angaben dieses Autors bereits früher 50% Sekundärerscheinungen geliefert hat). Auch *Kolle* hat bei dem Truffistamm in den letzten Jahren eine erhöhte Neigung zur Erzeugung allgemein-syphilitischer Verbreitung im Kaninchenkörper konstatiert.

Auf der anderen Seite konnte *Pürckhauer* bei Augenimpfungen eine Verkürzung der Inkubationsdauer oder bessere Haftung des Virus in den späteren Passagen nicht feststellen, und ebensowenig *Eberson* bei Hodenimpfungen eine Beziehung zwischen Alter der Stämme und Inkubation. Ferner haben *Zinsser, Hopkins* und *McBurney* bei 4 von der ersten Übertragung an 3 Jahre lang beobachteten Stämmen bei Hodenimpfungen eine Zunahme der positiven Impferfolge nicht gefunden.

---

[1]) Verschiedene Autoren haben, wenn auch in sehr reservierter Form, den Eindruck geäußert, daß *albinotische Kaninchen* eine besondere Disposition für die syphilitische Infektion besäßen (*Bertarelli, Steiner*); doch ist überzeugendes Beweismaterial bisher nicht erbracht worden — auch nicht durch die soeben publizierten experimentellen Untersuchungen *Steinfelds*, bei denen Schankerexstirpationen einen unbeabsichtigten und unberechenbaren Einfluß auf den Infektionsverlauf ausgeübt haben könnten (siehe oben *Brown* und *Pearce*). Wenn ferner *Finkelstein*-Moskau „Albinos russischer Rasse" als besonders empfänglich bezeichnet, so könnte darunter auch diejenige Rasse zu verstehen sein, die man in deutschen Züchterkreisen gewöhnlich „Russenkaninchen" (wissenschaftlich: Himalayakaninchen) nennt — Tiere, die trotz ihrer roten Augen und ihres größtenteils weißen Fells durchaus nicht zu den echten Albinos gehören, sondern sich von diesen außer durch ausgesprochenen Akromelanismus vor allem durch die Fähigkeit unterscheiden, an jeder beliebigen weißhaarigen Hautstelle unter besonderen Bedingungen — nach Rasur; siehe *W. Schultz* — Haarpigment zu bilden, und die z. B. von *Krause* als Unterart der Silberkaninchen bezeichnet werden (cf. Klin. Wochenschr. 1923, S. 1263 u. 1314).

Leider sind die Aufzeichnungen über den Übergang unseres Stamms vom Menschen aufs Kaninchen und über die ersten 3 Tierpassagen nicht erhalten, sondern die Protokolle beginnen erst mit der 4. Passage Anfang 1911. Nach ihnen scheint *eine wesentliche Änderung im Verhalten der — scrotalen — Primäraffekte seit dieser Zeit nicht* eingetreten zu sein. Schon damals betrugen die positiven Impferfolge bei doppelseitiger Scrotalimpfung, der damals ausschließlich angewandten Impfmethode, 80—100% und die Zeit bis zur Entwicklung *deutlicher* Primäraffekte durchschnittlich nur 3—4 Wochen; Zeitangaben über den ersten Beginn der Läsionen fehlen. Auch die Größe der Impfprodukte war von der der jetzigen kaum verschieden: neben flachen krustösen Herden waren hauptsächlich hasel- bis walnußgroße ulceröse Infiltrate vertreten. Auf einigen Moulagen, die aus der Anfangszeit stammen, sieht man auch starke Anschwellungen der Leistendrüsen. Dagegen gewinnt man den Eindruck, daß *die Zahl der Sekundärerkrankungen mit der Zeit zugenommen* hat, da sie nach mündlicher Mitteilung von Herrn Prof. *Kuznitzky* bei den ersten Passagen trotz genauer Beobachtung überhaupt nicht und nach den Protokollen auch in den folgenden Jahren nur ganz vereinzelt — und zwar ausschließlich in Form von Keratitiden — beobachtet worden sind. Ebenso ist es uns auch erst in letzter Zeit, nach mehrfachen vergeblichen Versuchen in früheren Jahren, gelungen, mit unserem Stamm durch *Inokulation unter die Rückenhaut* Primäraffekte zu erzeugen; und zwar waren von den letzten 3 Impfungen 2 erfolgreich.

II. Reinokulationsversuche bei unbehandelten Tieren.

Bei einer größeren Anzahl unserer erfolgreich geimpften Tiere haben wir, ohne daß sie zuvor medikamentös behandelt worden wären, in verschiedenen Abständen nach der 1. Impfung *Reinokulationen mit dem gleichen Virus* ausgeführt, einmal um festzustellen, wie sich ein durch langjährige Passagen weitgehend an den Kaninchenkörper angepaßter Stamm hierbei verhielt, und zweitens vor allem um durch eigene Untersuchungen ein Urteil darüber zu gewinnen, wieweit wir bei unseren chemo-therapeutischen Versuchen die Methode der Wiederimpfung als Maßstab für den Behandlungseffekt heranziehen konnten, da sich aus den in der Literatur mitgeteilten Reinokulationsversuchen ein eindeutiges Bild nicht gewinnen ließ.

Die Angaben der Literatur stimmen darin fast vollständig überein, daß *primäre Augensyphilome* ebensowenig einen Schutz gegen eine Neuimpfung des gleichen oder anderen Auges wie gegen Reinokulationen in die Scrotalhaut oder die Testikel verleihen (*Uhlenhuth-Weidanz, Ossola, Tomasczewski, Uhlenhuth-Mulzer, Pürckhauer, Wiman, Colombo* u. a.; anders bei *Bertarelli, E. Hoffmann*). Umgekehrt gelang es auch einigen Autoren, *nach Haut- oder Hodenimpfungen erfolgreiche Inokulationen am Auge* vorzunehmen (*Tomasczewski, Uhlenhuth-Mulzer, Colombo*; anders *Truffi*). Doch differierten ihre Befunde insofern, als *Tomasczewski*

hierbei ebenso oft wie bei gesunden Tieren, *Uhlenhuth-Mulzer* dagegen ihren Protokollen nach (siehe S. 145) ganz erheblich seltener Keratitiden beobachtet haben.

Noch widersprechender waren die Befunde der verschiedenen Autoren *bei Nachimpfungen solcher Tiere an den anderen Prädilektionsstellen. Ossola* und *Truffi* erzielten bei scrotaler Nachimpfung scrotalgeimpfter Tiere zunächst keine, später bei weiterer Ausdehnung der Versuche (*Truffi*) nur in seltenen Fällen positive Reinokulationserfolge; bei *Tomasczewski* gingen diese Reinokulationen bis zum 66. Tage nach der Erstimpfung regelmäßig, von da an nicht mehr an, und ebenso hat *Kolle* bei seinen Reinokulationsversuchen mit dem alten Truffistamm nur in den ersten 60 Tagen in 50—60%, zwischen 60. und 90. Tag nur noch gelegentlich und von da an in keinem Fall mehr typische Primäraffekte, sondern höchstens noch in vereinzelten Fällen (nach *Kolle, Ruppert* und *Möbus* unter 93 Tieren nur einmal) wenig charakteristische spirochätenhaltige Läsionen erzielt.

Im Gegensatz dazu haben *Uhlenhuth* und *Mulzer* bei dem Bertarelli-Virus an intratestal teils ein-, teils doppeltseitig geimpften Tieren, die nach 2—5 Monaten gleichfalls intratestal reinokuliert wurden, im Anschluß an die Wiederimpfung in einem hohen Prozentsatz Hodensyphilome erhalten sowie in 2 Fällen gleichzeitig Scrotalläsionen. Ebenso sind *Jantzen* bei frischen Stämmen intratestale Reinokulationen nach Ablauf der intratestalen Primärerscheinungen anscheinend noch weitgehend gelungen. *Eberson* fand wiederum bei intratestaler Nachimpfung einseitig intratestal geimpfter Tiere in die andere Seite zwar niemals charakteristische Hodenveränderungen, wohl aber in 50—75% der Fälle Scrotalläsionen. Ferner liegt ein — anscheinend nur vorläufiger — Bericht von *Brown* und *Pearce* vor, die nach ein- und doppelseitiger intratestaler Impfung in verschiedenen Zeitabständen, vom Beginn der Primärläsion an bis in späte Latenzstadien hinein, intracutane Reinokulationen am Präputium und Ohr vorgenommen haben. Auch sie berichteten über positive Reinokulationserfolge, machten aber zunächst noch keine näheren Angaben darüber, wie oft diese beobachtet wurden, und vor allem, wie sie sich auf die verschiedenen Stadien verteilten.

Auch über die *Beschaffenheit der Reinokulationsprodukte* gingen die Angaben auseinander. Während *Uhlenhuth* und *Mulzer* betonten, daß sich die intratestalen Läsionen bei Wiederimpfungen in nichts von denen bei Erstimpfungen unterschieden, fand *Truffi* bei zweiten Scrotalläsionen geringere Erscheinungen und abortiven Verlauf, *Tomasczewski* sowohl typische indurierte Schanker wie verhältnismäßig häufig kleine, 12—19 Tage nach der Impfung beginnende und nur etwa 2 Wochen anhaltende Papeln. Auch *Brown* und *Pearce* haben diese beiden Formen beschrieben, nur fiel ihnen bei den indurierten Schankern ein rapideres Wachstum und eine stärkere Neigung zur Nekrosenbildung auf als bei gewöhnlichen Primäraffekten. Als weiteren Reaktionstypus beobachteten sie noch eine innerhalb 24 Stunden auftretende und in 9—14 Tagen wieder vollkommen verschwindende leichte papulöse Infiltration der Haut, die von teils vorübergehenden, teils persistierenden regionären Drüsenschwellungen begleitet war. Sie wiesen gleichzeitig darauf hin, daß auch das Fehlen jeder Lokalreaktion eine Superinfektion keineswegs ausschlösse, da nach ihren Befunden (z. B. nach Einträufelung spirochätenhaltiger Aufschwemmungen in den unverletzten Präputialsack) Läsionen an der Eintrittspforte ausbleiben und trotzdem, wie das Auftreten von Sekundärerscheinungen bewies, eine Infektion zustande kommen könne. Sie brachten die Resultate ihrer Reinokulationsversuche zu einer Reihe von Faktoren in Beziehung, von denen sie erwähnten: die relative Virulenz der für die beiden Inokulationen verwandten Mikroorganismen, die Entwicklung der ursprünglichen Läsion, das Vorhandensein lebhaft sich entwickelnder Läsionen und individuelle Tierunterschiede.

Soweit sich die *Differenzen in den Befunden* der einzelnen Autoren nicht durch Unterschiede im Intervall zwischen 1. und 2. Impfung allein erklären lassen, läßt sich darüber, worauf sie beruhen könnten, ein klares Bild nicht gewinnen. Einmal könnte man an *Verschiedenheiten im Impfmaterial* denken: weniger im Passagealter des Virus, da sich die Gegensätze auch bei einem in dieser Richtung verhältnismäßig gleichartigen Material an alten Passagestämmen finden (*Uhlenhuth* und *Mulzer*, *Brown* und *Pearce*; auf der anderen Seite *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus*), als vielleicht in seiner „*Virulenz*", wie sie sich durch den Prozentsatz der hämatogenen Metastasen kennzeichnet (siehe unten). Ferner spielt möglicherweise auch die *Impfstelle* eine Rolle. So wurden die spärlichen Wiederimpferfolge von *Ossola*, *Truffi*, *Tomasczewski* (d. h. von letzterem nur bei älteren Primäraffekten), *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus* nach srotaler, die häufigen von *Uhlenhuth* und *Mulzer*, *Eberson*, evtl. auch *Brown* und *Pearce* nach intratestaler Erstimpfung beobachtet. Wenn man von diesem syphilidologisch wie immunobiologisch beachtenswerten Gesichtspunkt aus der Frage nachgehen wollte, hätte man vergleichende Reinokulationen bei Tieren vorzunehmen, von denen ein Teil scrotal und ein anderer intratestal mit demselben Material geimpft sein müßte.

Eine interessante Beziehung zwischen Impfmaterial und Superinfektion ergibt sich aus der neueren Literatur insofern, als unter Umständen *Wiederimpfungen mit fremden Stämmen leichter* anzugehen scheinen als mit dem eigenen. (Vgl. damit die in dieser Richtung negativen Befunde *Neissers* an Affen.) Zuerst haben *Marie* und *Levaditi* erfolgreiche „Über-Kreuzimpfungen" mit einem gewöhnlichen Passagestamm und ihrem „Virus nerveux" ausgeführt, doch wurde von verschiedenen Seiten (*Jahnel*, *Klarenbeek*, *Plaut* und *Mulzer*) die Echtheit dieses Virus angezweifelt und eine Verwechslung mit spontaner Kaninchenspirochätose für möglich erklärt. Weiterhin haben *Fournier* und *Schwartz* mit 2 verschiedenartigen Stämmen, von denen der eine bei scrotaler Scarifikation typische Schanker, der andere leichte Erosionen von kurzer Dauer (im Gegensatz zur Kaninchenspirochätose) hervorrief, bei Impfungen übers Kreuz mitunter positive Inokulationen erhalten, während sich die Tiere gegen Nachimpfungen mit dem gleichen Stamm refraktär verhielten. Endlich gaben *Brown* und *Pearce* an, daß sie bei ihren Reinokulationsversuchen, wenn sie die erste Impfung mit frischer isolierten und die zweite mit ihren älteren, *virulenteren* Stämmen vornahmen, häufiger stark ausgebildete Schanker beobachtet hätten, „sogar noch zu einer Zeit, zu der die Originalläsionen annähernd resorbiert waren" (eine Bemerkung, die übrigens dafür spricht, daß sie sonst, d. h. bei Nachimpfung mit dem gleichen Stamm in diesem Stadium derartige Läsionen nicht mehr oder nur sehr selten erhalten haben).

Dadurch, daß sie zu den Nachimpfungen ein Virus mit typischen, vom 1. Stamm unterscheidbaren Merkmalen (in Art und Reihenfolge der Sekundärerscheinungen) verwandten, sog. „markiertes Virus" (*Morgenroth*, *Biberstein* und *Schnitzer*), fanden sie fernerhin, daß *die 2. Infektion nicht auf die Lokalreaktion beschränkt blieb*, sondern auch zur weiteren Teilnahme an der Krankheit befähigt war, da in ihrem weiteren Verlauf die Charakteristica des Reinokulationsstamms deutlich, wenn auch teilweise in modifizierter Form (verkürzte Inkubation, besondere Zerstörungstendenz bei langer Persistenz) zutage traten.

Diese Resultate stehen in Analogie zu den bemerkenswerten Untersuchungsergebnissen *Ebersons*. *Eberson* wies auf tierexperimentellem Wege *das Vorhandensein spirillozider Antikörper im Blutserum* syphilitischer im Stadium der Spätlatenz befindlicher Menschen und ebensolcher Impfkaninchen nach, und zwar fand er, daß sich die Wirksamkeit der Tierseren (im Gegensatz zu den Menschenseren) teilweise nur auf den *homologen* Stamm erstreckte und nicht auf heterologe. Als Quelle für die humoralen Antikörper nahm er sessile Rezeptoren an, auf deren

Wirksamkeit er auch das Phänomen der Resistenz gegen Reinokulationen zurückführte. Dieses wäre nach *Eberson* als eine, allerdings an die Anwesenheit von Spirochäten gebundene, *Immunitätsreaktion* aufzufassen.

Unser Reinokulationsmaterial an unbehandelten Tieren setzt sich zusammen aus *intraokularen* und *subscrotalen bzw. intratestalen Nachimpfungen* von Kaninchen, die *primär teils einseitig, unter die Scrotalhaut, teils doppelseitig, unter die Haut und in den Testikel* nach *Tomasczewski*, mit Erfolg geimpft worden waren.

Nachimpfungen in die vordere Kammer (einseitig) haben wir, abzüglich vereinzelter Impfungen, die von einer Panophthalmie gefolgt waren, bei 25 Tieren vorgenommen, von denen zwei 2—3 Monate und die übrigen 7 Monate bis $2^1/_4$ Jahr vorher zum erstenmal infiziert worden waren, und zwar fast durchgängig doppelseitig (rechts in den Hoden, links unter die Hodenhaut). Von diesen Tieren erkrankten nur 4 an einer Impfkeratitis. Bei einem lag die Erstimpfung 2 Monate, bei dreien 1 Jahr und darüber (1, 1, $1^3/_4$ Jahr) zurück. Da, wie erwähnt, bei gesunden Tieren Augenimpfungen mit unserem Virus in der Hälfte der Fälle erfolgreich waren, ergibt sich in Übereinstimmung mit den Protokollen von *Uhlenhuth* und *Mulzer*, daß bei einem erheblichen Prozentsatz der Tiere durch die erste Haut- und Testikelimpfung ein *Schutz gegen eine spätere Wiederimpfung ins Auge* erzielt worden war[1]); und zwar ein Schutz, der die Abheilung der sichtbaren Krankheitserscheinungen zum Teil um Jahre überdauerte, der aber, wenn wir zur Ergänzung unserer Versuche die zahlreiche Reinokulationserfolge *Tomasczewkis* bei Nachimpfungen bis zu $3^1/_2$ Monaten heranziehen dürfen, möglicherweise erst verhältnismäßig spät wirksam wird. Dafür, wieso dieser Schutz in einigen Fällen versagte, haben wir außer in einem, bei dem die Nachimpfung wahrscheinlich zu früh (nach $8^1/_2$ Wochen) stattgefunden hatte, einen unmittelbaren Anhaltspunkt nicht gewinnen können. Die Primärläsionen waren bei diesen Tieren durchaus nicht schwächer gewesen als bei den übrigen, und ebensowenig hatte sich das Impfmaterial von dem gewöhnlichen unterschieden. Eine Ausheilung der Krankheit war augenscheinlich nicht erfolgt, da gleichzeitige Scrotalimpfungen (auch auf der vorher nicht scrotal geimpften Seite) resultatlos verliefen, während sie bei gesunden Kontrolltieren im durchschnittlichen Prozentsatz angingen. Der Verlauf der Reinokulationskeratitiden unterschied sich von dem der Primärsyphilome des Auges weder in der Inkubation noch in der Dauer noch in der Intensität des Prozesses. Spirochäten wurden bei dem frühzeitig nachgeimpften Tier und in einem der 3 anderen Fälle gefunden.

Nachimpfungen unter die Scrotalhaut und in den Testikel haben wir sowohl in den früheren wie in den späteren Stadien der Krankheit vorgenommen.

[1]) Cf. auch *Igersheimer*, Arch. f. Ophthalm. **109**, 265. 1922.

Zunächst wurde eine größere Anzahl von *einseitig subscrotal* infizierten Tieren (33 Kaninchen) zu verschiedenen Zeiten *vor Abheilung des Primäraffektes unter die Haut des anderen Hodens* reinokuliert. Die Reinokulationen, die 3 Wochen — bei beginnendem Primäraffekt — (4 Tiere) und 4 Wochen nach der ersten Infektion (4 Tiere) vorgenommen wurden, waren *in allen Fällen erfolgreich.* 7 Wochen nach der Infektion ließen sich nur *noch bei der knappen Hälfte der Tiere* (bei 3 von 7) deutliche spezifische Läsionen erzielen, während wir *nach 9 Wochen* (11 Tiere) und *nach 10—14 Wochen* (7 Tiere) *in keinem Fall ein positives Impfergebnis beobachtet haben,* obwohl sich das Impfmaterial bei gleichzeitigen Impfungen normaler Tiere als einwandfrei erwies. Diese Resultate stimmen mit den gleichartigen Untersuchungen von *Tomasczewski* und *Kolle* annähernd überein, nur wurde von *Tomasczewski* eine Resistenz gegen Wiederimpfungen nicht nach 9, sondern erst nach $9^1/_2$ Wochen konstatiert, während *Kolle* auch dann noch bis zur 13. Woche *gelegentlich* positive Ergebnisse beobachtet hat — Unterschiede, die sich wohl ohne weiteres auf Verschiedenheiten im Virus zurückführen lassen. Ebenso wäre es aber auch möglich, daß sich bei einem noch größeren Umfange unserer Versuche einzelne positive Resultate und damit eine noch größere Annäherung an diese Befunde ergeben hätten.

Dagegen sind wir in einem weiteren Punkte zu anderen Ergebnissen als *Tomasczewski* gekommen. Während dieser bei seinen positiven Reinokulationen neben typisch primäraffektartigen Infiltraten im Vergleich zu Erstimpfungen verhältnismäßig häufig kleine papulöse Efflorescenzen von kurzer Dauer beobachtet hat, so daß er diese Erscheinung für den Ausdruck einer veränderten Reaktionsfähigkeit der Haut ansah, haben wir an unserem Material *keinen Anhaltspunkt für eine derartige Annahme* gefunden. Zumeist stellten die Reinokulationsprodukte derbe, mitunter ulcerierte, manchmal auch mehr oberflächliche Infiltrate dar, die 12—30 Tage, in einem Fall auch 7 Wochen nach der Inokulation auftraten, meist 2—3 Monate bestanden, und von Lymphdrüsenschwellungen begleitet waren, also sich ähnlich wie die Mehrzahl der primären Impfschanker verhielten. Kleine, reiskorn- bis linsengroße, papelartige Erhebungen, die nach einer Inkubationszeit von 12—30 Tagen sichtbar wurden, und 2—3 Wochen lang wahrnehmbar blieben, haben auch wir einige Male beobachtet (1 Fall bei einer Reinokulation nach 3 Wochen, 2 nach 4 und 1 nach 7 Wochen), hatten aber nicht den Eindruck, daß sie bei den reinokulierten Tieren öfters vorgekommen wären als bei frisch infizierten. Wir haben also bei den positiven Reinokulationen in dieser Beziehung keinen Anhaltspunkt für eine „Umstimmung" des Gewebes gewinnen können, dagegen fiel uns einmal bei einem mächtigen Reinokulationsschanker ein besonders rapider Verlauf mit starker Neigung zur Erweichung auf — Eigenschaften,

wie sie von *Brown* und *Pearce* als charakteristisch für die schankerartigen Reinokulationsprodukte beschrieben worden sind. Auch leichte papulöse Entzündungen, die sich unmittelbar an die Impfung anschlossen und nach etwa 2 Wochen wieder verschwanden (auf das Verhalten der Lymphdrüsen haben wir in diesen Fällen nicht genügend geachtet), haben wir ebenso wie *Brown* und *Pearce* öfter wahrgenommen, zögern aber, dieser Erscheinung eine größere Bedeutung beizumessen, weil wir sie auch bei Kontrollversuchen nach gleichartiger Implantation nichtsyphilitischen Gewebes (Stückchen vom Samenstrang normaler Kaninchen, die bei 4 gesunden und 7 syphilitischen, behandelten Tieren unter die Scrotalhaut gebracht wurden, s. u.), in einzelnen Fällen sogar von einer Anschwellung der Leistendrüsen begleitet, feststellen konnten. Der von *Brown* und *Pearce* betonte *Zusammenhang zwischen den Reinokulationsresultaten und dem Grade der Entwicklung der ursprünglichen Läsionen oder der Beschaffenheit des Impfmaterials* (von uns bestimmt nach dem Spirochätengehalt und den Impfergebnissen bei gesunden Tieren) ließ sich bei unseren, allerdings nicht sehr umfangreichen Versuchen nicht konstatieren.

Ebenso wie die subscrotalen verliefen auch alle *intratestalen Nachimpfungen 9 Wochen nach der ersten Infektion erfolglos* (7 Tiere).

Reinokulationen in späteren Stadien, 4 Monate bis 4 Jahre nach der Impfung, stets nach spontaner Abheilung der Primärläsionen, haben wir bei 27 Kaninchen, die ursprünglich doppelseitig — auf der einen Seite unter die Hodenhaut, auf der anderen in den Hoden — infiziert worden waren, bei einzelnen Tieren mehrfach, vorgenommen, und zwar gewöhnlich entweder beiderseitig subscrotal oder subscrotal-intratestal, wie bei der ersten Impfung, nur in umgekehrter Anordnung. *In keinem Fall* haben wir eine spezifische Läsion feststellen können, ein Resultat, das mit den Befunden von *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus* ungefähr übereinstimmt.

Dafür, daß in irgendeinem Falle eine Propagation des Reinokulationsvirus über die Infektionsstelle hinaus stattgefunden hätte, haben wir — abgesehen von den oben erwähnten regionären Drüsenschwellungen nach frühzeitiger, erfolgreicher subscrotaler Wiederimpfung — einen greifbaren Anhaltspunkt nicht gewinnen können, da Sekundärerscheinungen, soweit sie überhaupt nach der zweiten Impfung auftraten, zeitlich auch noch auf die erste bezogen werden konnten. Allerdings ist eine exakte Entscheidung derartiger Fragen im allgemeinen nur bei Nachimpfungen mit heterogenem, „markierten" Virus, wie sie *Brown* und *Pearce* vorgenommen haben, möglich.

Im ganzen ergab sich also aus diesen Reinokulationsversuchen mit unserem alten Passagevirus: Soweit Syphilome des Auges und der Hodenhaut bei Nachimpfungen ursprünglich subscrotal bzw. sub-

scrotal-intratestal geimpfter Tiere mit dem gleichen Stamm entstanden, ließen sie sich bis auf einen Ausnahmefall (s. o.) *weder in der Inkubationszeit noch in der Dauer oder in der Intensität der Erscheinungen deutlich von Primärläsionen unterscheiden* (vgl. auch die analogen Befunde *Neissers* an Affen). *In den meisten Fällen* war jedoch 7 Monate nach der Impfung (über die früheren Termine fehlen uns Erfahrungen) *ein jahrelang andauernder Schutz gegen intraokulare Wiederimpfung* festzustellen, und *in allen Fällen* von 9 Wochen nach der Impfung an (bei im ganzen 52 Tieren; nach den Untersuchungen von *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus* an einem noch größeren Material müßte man mit einzelnen Ausnahmen rechnen) *ein gleichfalls dauerhafter Schutz gegen subscrotale und intratestale Reinokulationen*, zum mindesten insofern, als lokale, irgendwie charakteristische, spirochätenhaltige Läsionen nicht mehr auftraten.

Unsere Reinokulationsbefunde am Kaninchen *unterschieden sich demnach von den bekannten Superinfektionsversuchen am Menschen* (*Ehrmann*, *Finger und Landsteiner*, *Queyrat und Pinard* usw.), bei denen sich auch in späteren Perioden der Infektion spezifische, dem augenblicklichen Krankheitsstadium entsprechende Veränderungen erzielen ließen, in zweifacher Richtung: Erstens entsprachen die nach Abklingen der primären Empfänglichkeit erzielten Impfprodukte am Auge dem Aussehen nach immer noch primären Augenläsionen, und zweitens schien die Reaktionsfähigkeit der tierischen Haut gegen Wiederimpfungen späterhin *völlig* erloschen zu sein.

Aus diesen Unterschieden einen *Gegensatz* zu konstruieren, wäre unberechtigt. Denn erstens können diese Veränderungen am Auge, die als Primärläsionen imponieren, mit der gleichen Berechtigung der Sekundärperiode zugeteilt werden, da sich beim Kaninchen die Unterschiede zwischen primären und sekundären Erscheinungen ebenso wie am Hoden und bis zu einem gewissen Grade an der Haut auch am Auge[1]) verwischen. Zweitens ist die Reaktionsfähigkeit der Haut des syphilitischen Kaninchens schon gegenüber dem eigenen im Körper befindlichen Virus bei ungestörtem Verlauf der Infektion — außer bei Verwendung besonders virulenter Spirochätenstämme (*Nichols* u. a.) oder besonders empfänglicher Tierrassen (s. o.) — im Verhältnis zur menschlichen Haut späterhin sehr gering. Wenn daher der syphilitische Mensch entsprechend dem hohen Empfindlichkeitsgrad seiner Haut, den er den im Körper befindlichen Spirochäten gegenüber besitzt, auch auf eingeführte Parasiten relativ häufig mit Papeln bzw. tertiären Ulcera reagiert, würde das syphilitische Kaninchen den gleichen Bedingungen entsprechen, wenn es im späteren Verlaufe der Infektion erst bei größeren Versuchsreihen gelegentlich einmal (*Kolle*, *Ruppert* und *Möbus*) spezifische Läsionen produzierte.

[1]) Cf. auch *Igersheimer*.

Für die Annahme, daß im syphilitischen Körper die *Parallelität in der Empfänglichkeit eines Organs für die Wirkung der von innen und der von außen zugeführten Parasiten* soweit geht, geben schon die Untersuchungen von *Finger* und *Landsteiner* insofern einen gewissen Anhalt, als ihnen Reinokulationen an der menschlichen Haut auch nur in Zeiten der Reaktionsbereitschaft für die im Körper befindlichen Spirochäten, also außer während des Primärstadiums und der zweiten Inkubation bei bestehenden Sekundär- oder Tertiärerscheinungen, dagegen nicht — allerdings nur vereinzelte Versuche — in der Spätlatenz gelangen. Diese Annahme würde sich auch mit den Anschauungen von *Morgenroth, Biberstein* und *Schnitzer* über die „Depressionsimmunität" in Übereinstimmung befinden, wenn sich auch die experimentellen Beobachtungen dieser Autoren an der Streptokokkeninfektion der Maus nur auf den allgemeinen Krankheitsverlauf und nicht auf lokale Veränderungen erstreckten. Vor allem findet sie aber in unseren Augenbefunden eine Stütze. Denn entsprechend der Häufigkeit der metastatischen Augenerkrankungen haben wir, wie erwähnt, gerade bei intraokularer Nachimpfung in späteren Stadien einige Male positive Resultate erzielt. Ja, die Ergebnisse passen sogar zahlenmäßig ungefähr zueinander, soweit sich unser verhältnismäßig geringes Material zahlenmäßig verwerten läßt: Wir haben bei 10% der geimpften Tiere metastatische Keratitiden beobachtet und dementsprechend unter 23 später als 3 Monate nach der Erstinfektion vorgenommenen Reinokulationen 3 Impfkeratitiden, während wir bei der geringen Zahl der Hautmetastasen (3%) für unsere Nachimpfungen unter die Scrotalhaut (45 nach 9 Wochen und darüber reinokulierte Tiere) unter den gleichen Verhältnissen schon an sich mit positiven Ergebnissen weniger zu rechnen brauchten. Dazu kommt noch, daß beim bereits infizierten Tier späterhin vielleicht gerade die Scrotalhaut stärker als andere Hautstellen geschützt ist; wenigstens haben wir bei unserem Stamm *sichere hämatogene* Metastasen an dieser Stelle nie beobachtet, während sie allerdings z. B. *Eberson* in einzelnen Fällen einwandfrei — auf der unbeimpften Scrotalseite — festgestellt hat.

III. Reinokulationsversuche am syphilitischen Kaninchen nach Salvarsanbehandlung.

Als die folgenden Untersuchungsreihen in Angriff genommen wurden, lagen Mitteilungen über Reinokulationsversuche an syphilitischen Kaninchen, die mit Salvarsan behandelt worden waren, noch nicht vor.

Hata und *Castelli* hatten sich bei ihren experimentellen Untersuchungen über die *antisyphilitische* Wirkung des Alt- bzw. Neosalvarsans auf die Beeinflußbarkeit der Primärerscheinungen, insbesondere der Scrotalschanker, und der in ihnen enthaltenen Spirochäten beschränkt, und auf das gleiche Testobjekt bezogen sich auch die ersten Mitteilungen von *Kolle* über die Metallsalvarsane. Nur bei Affen

war bereits früher der Reinokulationsversuch zur Prüfung der Salvarsanwirkung herangezogen worden, und zwar in der *Neisser*schen Klinik von *Kuznitzky*, der auch als erster über die antisyphilitische Präventivwirkung des Salvarsans berichten konnte (vgl. neuerdings *Vecchia*).

In der Zwischenzeit hat nun *Kolle* Angaben über 2 verschiedene Versuchsreihen veröffentlicht, die die Frage der Reinokulierbarkeit syphilitischer Kaninchen nach Salvarsanbehandlung zum Gegenstand hatten.

Er hat erstens gemeinsam mit *Ruppert* und *Möbus* bei 88 scrotalgeimpften Tieren, die — anscheinend — mit je *einer* intravenösen Injektion antisyphilitischer Medikamente (Silber-Salvarsan-Natrium in der 10—15fachen Dosis efficax?) behandelt worden waren, 18—668 Tage nach der Ausgangsinfektion Nachimpfungen — gleichfalls unter die Scrotalhaut — vorgenommen. Von den später als 3 Monate nach der Ausgangsimpfung ausgeführten Nachimpfungen war nur eine einzige (185 Tage nach der Erstimpfung) von einem sichtbaren Erfolg begleitet. Zweitens hat er neuerdings mitgeteilt, daß er beim syphilitischen Kaninchen durch 3 große Salvarsandosen in der ersten Inkubation und in der Frühperiode bis zum 45. Tage nach der Infektion in einem hohen Prozentsatz, zwischen 45. und 90. Tage nur selten und nach dem 90. Tage in keinem Fall eine völlige Heilung (Sterilisierung) erzielt hat. Als Beweis für die Heilung sah er den positiven Reinokulationsversuch mit Entwicklung eines typischen Primäraffekts an. Die Resultate wurden durch Kombination mit Quecksilber nicht verbessert.

Unsere Reinokulationsversuche nach Salvarsanbehandlung waren insofern ganz geeignet, das bisherige Material *Kolles* zu ergänzen, als wir, etwa umgekehrt wie dieser, in den späteren Stadien der Kaninchensyphilis längere Kuren, dagegen in den früheren nur einmalige Injektionen vorgenommen, und als wir außerdem teilweise auch Augenimpfungen zur Prüfung des Behandlungseffekts herangezogen haben. Als Medikamente haben wir teils Silber-, teils Neosalvarsan benutzt, nur vereinzelt in Kombination mit Quecksilber.

Beide Salvarsanpräparate haben wir zunächst auf ihre *klinische und spirillozide Wirksamkeit an gut entwickelten scrotalen Primäraffekten* geprüft, um festzustellen, ob die am Truffi-Stamm gewonnenen Zahlen auch für unser Virus Geltung besaßen. Denn schon *Castelli* hat darauf hingewiesen, daß man sich nicht ohne weiteres auf festgelegte Dosen berufen dürfe, da sogar der gleiche Stamm im Laufe der Zeit den Grad seiner Resistenz gegen ein und dasselbe Medikament modifizieren könne (vgl. auch *Copelli*). Die Prüfung ergab, daß auch bei unserem Stamm eine einmalige Dosis von 0,004 Silbersalvarsan pro Kilogramm (Dosis efficax *Kolles*), ja sogar von 0,003 genügte, um die Spirochäten zum Verschwinden zu bringen und eine rezidivfreie klinische Heilung der Primäraffekte zu bewirken. Das gleiche Resultat erzielten wir bei 0,04 Neosalvarsan; die Dosis efficax von *Kolle*, 0,02, wurde nicht geprüft.

Daraufhin haben wir dann eine Serie von 31 Tieren, *die* $^1/_2$—$1^1/_2$ *Jahr nach der Infektion standen* und mit 3 Ausnahmen (2 Primäraffekte, 1 metastatische Keratitis) syphilitische Manifestationen nicht mehr

aufwiesen, *einer intensiven, reinen Silbersalvarsan-Kur* unterzogen. Sie bestand in 10 in wöchentlichen Abständen verabfolgten intravenösen Injektionen von je einmal 0,004 und 0,006 und 8 mal 0,008 g pro Kilogramm so daß die Tiere im ganzen das $18^1/_2$fache der Dosis efficax *Kolles* erhielten. Diese Behandlung wurde ohne Gewichtsabnahme oder andere Zeichen einer Schädigung vertragen. Nur fiel auf, daß sich die Tiere während der Injektion (die Verdünnung betrug gewöhnlich 0,1 : 25 doppelt destilliertes Wasser) unruhiger verhielten als bei Neosalvarsan, und daß sie bei schnellem Spritzen häufig intensiv schrien, während sie bei langsamem still blieben[1]).

Die Tiere waren ursprünglich teils ein-, teils doppelseitig unter die Scrotalhaut oder auch auf der einen Seite subscrotal, auf der anderen intratestal geimpft und zum großen Teil schon vor der Behandlung erfolglos reinfiziert worden. Die Reinokulation nach der Behandlung wurde auf beiden Seiten, subscrotal-intratestal, vorgenommen, und zwar in der Weise, daß sie zum mindesten auf einer Seite ein vorher noch nicht beimpftes Organ betraf. (Also wenn z. B. zuvor beide Scrota beimpft worden waren, wurde auch in einen Testikel reinokuliert, oder wenn links subscrotal, rechts intratestal geimpft war, wurde diesmal rechts subscrotal, links intratestal reinokuliert usw.) Außerdem wurden noch bei allen Tieren einseitige intraokulare Wiederimpfungen ausgeführt. Die Reinokulationen fanden 4—7 Monate nach Abschluß der Behandlung statt, also zu einer Zeit, zu der man damit rechnen durfte, daß in Betracht kommende Mengen von Salvarsan nicht mehr retiniert waren.

25 Tiere dieser Serie konnten 4 Monate bis 2 Jahre, vom Zeitpunkt der Reinokulation an gerechnet, beobachtet werden. Obwohl das Impfmaterial in allen Fällen eine hinreichende Virulenz besaß, wie die Impferfolge bei gleichzeitig infizierten frischen Tieren bewiesen, waren *positive Reinokulationsergebnisse nur spärlich* vertreten. Die Augenimpfungen gingen bei 3 Tieren an. Bei 2 von ihnen wurden Spirochäten im Kammerwasser gefunden. Die Veränderungen unterschieden sich weder in der Intensität noch in der Dauer von Primärsyphilomen des Auges, nur die Inkubationszeit war in einem Fall auffallend lang (8 Monate), während sie bei den beiden anderen 6 Wochen bzw. 3 Monate betrug. Eins von diesen 3 Tieren zeigte außerdem nach 4 Wochen eine spirochätenhaltige, bohnengroße, gut infiltrierte primäraffektähnliche Scrotalläsion auf der früher nicht beimpften Seite, die nach weiteren

[1]) Auf diesen Unterschied, der vielleicht ein Analogon zu den Beobachtungen am Menschen bezüglich des angioneurotischen Symptomenkomplexes darstellte, machte Herr Dr. *Wiener* aufmerksam, der einen großen Teil der Salvarsan- und später auch der Quecksilberinjektionen vorgenommen hat. Vgl. auch die von amerikanischer Seite an Hunden und Ratten festgestellte stärkere Giftwirkung des Salvarsans bei schnellem Spritzen (siehe Sammelreferat von *Collier*).

7 Wochen vernarbt war. Vergleichen wir diese Ergebnisse mit den Reinokulationsresultaten bei unbehandelten Tieren, so lassen sich *erhebliche Unterschiede nicht* feststellen. Die Augenimpfungen waren keineswegs öfter erfolgreich als bei jenen (hier 3 : 25, dort 4 : 25), und auch dem einzelnen positiven Impferfolg bei subscrotaler Reinokulation kann eine besondere Bedeutung nicht beigemessen werden (s. o.).

Allerdings haben wir *noch in einem zweiten Falle* bei einem latent syphilitischen Kaninchen ein derartiges Resultat, nur diesmal bei intratestaler Wiederimpfung, beobachtet, und zwar betraf es ein Tier, das *mit toxisch wirkenden Dosen* von Silbersalvarsan behandelt worden war.

Dieses hatte 1 Jahr nach der ersten, doppelseitig gesetzten Infektion während des Latenzstadiums, nachdem es bereits vorher einmal vergeblich reinokuliert worden war, in Abständen von 4 und 5 Tagen 3 Injektionen von 0,004, 0,01 und 0,05 pro Kilogramm, also insgesamt in 10 Tagen das 16fache der Dosis efficax, erhalten und war im Anschluß daran an schweren cerebralen und intestinalen Intoxikationserscheinungen erkrankt, denen ein zweites, in der gleichen Weise behandeltes Tier sogar erlegen war. Die Reinokulation erfolgte 8 Monate nach der Behandlung und führte mit 7wöchiger Inkubation zur Entwicklung eines Hoden- und eines Augensyphiloms, von denen das erstere sich nach 1 Monat wieder zurückbildete, während das letztere mit Unterbrechungen bis zum Tode des Tieres (fast 2 Jahre nach der Reinokulation) bestehen blieb. 14 Monate nach der Wiederimpfung entwickelten sich bohnengroße Infiltrate gleichzeitig in beiden Hoden (der linke Hoden war nicht beimpft worden). Spirochäten wurden im Kammerwasser und im Hodenpunktat gefunden.

Die Reinokulation hatte also bei diesem Tiere zur Entwicklung eines Impfsyphiloms in Auge und Hoden geführt und hatte fernerhin allem Anscheine nach eine hämatogene Aussaat der zuletzt eingebrachten Spirochäten zur Folge gehabt. Denn es lag sowohl näher, anzunehmen, daß die späterhin in beiden Hoden — von denen nur der eine beimpft war — aufgetretenen Infiltrate hämatogenen Ursprungs waren, als auch, daß sie von der Reinokulation und nicht von der $2^3/_4$ Jahre zuvor erfolgten Erstimpfung herstammten.

Diese Beobachtung war für uns die Veranlassung, eine weitere Serie von 10 Tieren, die $1—2^2/_4$ Jahr nach der Infektion standen, *mit einigen sehr hohen Dosen von Silbersalvarsan* zu behandeln, und zwar führten wir ihnen in *wöchentlichen* Abständen 3 mal 0,04 g pro Kilogramm zu, im ganzen also mit 3 Injektionen das 30fache der Dosis efficax. Die Reinokulation nahmen wir wiederum intratestal und subscrotal vor, diesmal schon 1 Monat nach Abschluß der Behandlung; von Augenimpfungen nahmen wir Abstand. 9 von den Tieren konnten hinreichend lange Zeit beobachtet werden, ohne daß sich *auch nur in einem Falle* eine spezifische Veränderung hätte feststellen lassen, ein Resultat, das den Befunden *Kolles* bei analogen Versuchen entsprach.

Somit hätten wir im ganzen *unter 35, meist im Latenzstadium befindlichen Tieren, die einer intensiven Silbersalvarsan-Behandlung unterzogen*

worden waren, nur in 2 Fällen bei späterer Nachimpfung scrotale bzw. intratestale Syphilome erzeugen können. Berücksichtigt man, daß wir unter unserem entsprechenden Material von 45 unbehandelten Tieren kein und *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus* bei 93 Tieren nur ein positives Resultat erzielt haben, so könnte man vielleicht in diesem Ergebnis einen *bescheidenen Behandlungserfolg* erblicken, wenn nicht gleichzeitig *die Nachimpfungen ins Auge jeden wahrnehmbaren Einfluß der vorangegangenen Therapie vermissen ließen.*

Können wir nun aus dem Mißlingen der Reinokulationsversuche den sicheren Schluß ziehen, daß die Tiere trotz der vorangegangenen Behandlung zur Zeit der Nachimpfung *noch ungeheilt* gewesen sind bzw. Spirochäten beherbergt haben? Die Annahme einer Heilung würde die Voraussetzung in sich schließen, daß sich zwischen Vernichtung der Spirochäten und Wiederauftreten der Reinfektionsfähigkeit *ein Stadium echter nicht an die Anwesenheit der Parasiten gebundener Immunität* eingeschoben hätte, in das unsere Nachimpfungen gerade gefallen wären. Ein derartiger Gedanke erscheint, nachdem durch die oben erwähnten Untersuchungen *Ebersons* überhaupt erst einmal im Blutserum latent syphilitischer Kaninchen — und Menschen; s. dazu auch die neuen Untersuchungen von *v. Wassermann* und *Ficker* sowie die früheren von *Metschnikoff* und *Roux*, *Hoffmann* und *v. Prowazek*, *Nakano* usw. — spirochätozide Stoffe durch das Tierexperiment nachgewiesen worden sind, erneut in den Bereich der Möglichkeit gerückt. Für die Reinokulationsversuche bei *unbehandelten* Tieren dürfte er wohl kaum eine wesentliche Rolle spielen, da die Untersuchungen von *Brown* und *Pearce* an den oberflächlichen Lymphdrüsen latent syphilitischer Kaninchen ergeben haben, daß zum mindesten bei Verwendung ihres virulenten alten Passagestamms „die Infektion permanent ist“, und daß „die Tiere nicht mehr als der Mensch imstande sind, die Infektion zu beenden“, wenn auch eine weitere Ausdehnung dieser Versuche auf eine größere Anzahl von Stämmen, besonders auch auf solche von durchschnittlicher Virulenz (s. o.), wünschenswert wäre. Dagegen könnte man *nach einer derartig intensiven Behandlung*, wie wir sie vorgenommen haben, schon eher die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß eine Heilung stattgefunden hätte, und daß in diesen Fällen das Ausbleiben eines Reinokulationseffekts auf die Wirkung von Antikörpern zurückzuführen wäre, die die Vernichtung der Parasiten überdauert oder vielleicht sogar dadurch noch einen Zuwachs erfahren haben. Um diese gewiß wichtige Frage direkt zu entscheiden, hätten wir gleichzeitig mit den Reinokulationsversuchen Gewebsübertragungen, insbesondere von Lymphdrüsenmaterial nach *Brown* und *Pearce*, auf neue Tiere vornehmen müssen. Das hätte wiederum zuvor eine Reihe von Kontrollversuchen mit entsprechendem Gewebsmaterial von unbe-

handelten latent syphilitischen Tieren für unseren Spirochätenstamm erforderlich gemacht — all das mußte aus äußeren Gründen unterbleiben.

Es liegt nahe, zur Beurteilung dieser Frage *die Erfahrungen Neissers bei der experimentellen Affensyphilis* heranzuziehen.

Neisser hat festgestellt, daß niedere Affen, die durch entsprechende Heilmethoden von ihrer Krankheit befreit waren, *sofort wieder infizierbar waren*, auch Tiere, die zur Zeit der Behandlung 300—500 Tage nach Beginn des Primäraffekts standen, *sich also bereits längere Zeit in der Latenz befanden*. Um den Heileffekt zu prüfen, hat er sich nicht auf Reinokulationen beschränkt, sondern hat meist auch einen Teil der behandelten Tiere getötet und ihre Organe weiterverimpft. Während sich nun die Organe *unbehandelter* Affen in der weit überwiegenden Zahl der Fälle — auch in späteren Latenzstadien — als infektiös erwiesen, verliefen die Organübertragungen von *behandelten*, wenigstens bei der Mehrzahl der Versuche, annähernd in dem gleichen Verhältnis negativ, in dem bei dem lebend erhaltenen Teil die Reinokulationen angingen (vgl. seine Versuche mit Hydrarg. salicyl., Atoxyl, Arsacetin, Arsenophenylglycin).

Danach hat *Neisser* bei der experimentellen Affensyphilis ein Zwischenstadium der Immunität zwischen Heilung und Reinfizierbarkeit, auch zur Zeit der Latenz, nicht feststellen können. Doch darf man vielleicht nicht ohne weiteres diese Resultate auf die vorliegenden Verhältnisse übertragen, da es sich bei *Neisser* um eine relativ frisch vom Menschen auf das Tier überpflanzte und darum möglicherweise noch nicht vollständig auf den neuen Organismus eingestellte Infektion, hier dagegen um ein viele Jahre altes Passagevirus handelt, und da ebenso wie in anderer Richtung — z. B. in therapeutischer — auch in immunisatorischer Beziehung Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen bestehen könnten. Freilich müßte das Zwischenstadium echter Immunität, wenn es in unseren Fällen die Reinokulation verhindert haben sollte, schon *von beträchtlicher Dauer* sein, da wir die Nachimpfung bei unserer ersten Serie erst 4—7 Monate nach Abschluß der Behandlung vorgenommen haben. Wir haben sogar bei 3 von diesen Tieren $1^1/_2$ Jahr später die Nachimpfung wiederholt — gleichfalls mit negativem Resultat.

Sicherer als die Nachwirkung überdauernder Immunkörper ließ sich auf Grund der langen Pause zwischen Behandlung und Reinokulation die Möglichkeit ausschließen, daß das Angehen der Infektion durch zurückgebliebene Salvarsanreste verhindert worden war.

Weiterhin haben wir eine Anzahl von Tieren *in früheren Stadien der Infektion*, 4—8 Wochen nach der Impfung, bei bestehendem Primäraffekt mit verschieden großen einmaligen Dosen von Silber — (0,004 pro Kilogramm) oder meist Neosalvarsan (0,1, vereinzelt auch 0,04 pro Kilogramm), gelegentlich in Kombination mit Quecksilber, behandelt. Die Tiere waren zum Teil einseitig (subscrotal), zum Teil doppelseitig (meist subscrotal-intratestal) infiziert worden und wurden doppelseitig (meist

subscrotal-intratestal, und zwar auch wieder wie bei den früheren Versuchen alternierend) sowie teilweise außerdem intraokular reinokuliert. Die Reinokulation erfolgte in einigen Fällen 4—12 Monate, in den meisten aber 3—8 Wochen nach der Behandlung bzw. 9—13 Wochen nach der Infektion, also jedenfalls schon *zu einer Zeit, zu der bei unserem Stamm ohne das Dazwischentreten der Behandlung eine Nachimpfung, wenigstens unter die Haut oder in den Hoden, nicht mehr erfolgreich gewesen wäre* (s. o.). Von den wiedergeimpften Tieren konnten 18 eine hinreichend lange Zeit beobachtet werden.

Darunter befanden sich 10 intraokular geimpfte, von denen 4 an spezifischen Augenveränderungen (1 späterhin auch noch mit einer Metastase im anderen Auge) erkrankten. Diese entsprachen im übrigen Primärläsionen des Auges, nur fiel wiederum bei einem Tier eine besonders lange Inkubationszeit auf (6 Monate). 5 von den intraokular geimpften Tieren, darunter 1 positives, waren 7—8 Wochen, die 5 anderen, darunter 3 positive, 4—6 Wochen nach der Infektion behandelt worden.

Bei einem Vergleich dieser Zahlen mit den Reinokulationsergebnissen nach der Behandlung in der Latenzperiode (s. o.) könnte man den Eindruck gewinnen, daß *Nachimpfungen ins Auge* nach einer Behandlung im Stadium des Primäraffekts *häufiger erfolgreich* verlaufen (hier 4 : 10, dort 3 : 25), und daß auch während dieses Stadiums die Aussichten um so größer sind, je frühzeitiger die Behandlung einsetzt (3 : 5 nach 4—6 Wochen, 1 : 5 nach 7—8 Wochen). Jedoch bestand bei dieser Versuchsreihe — ganz abgesehen von ihrem geringen Umfange — insofern keine Gewähr dafür, daß die positiven Augenimpfungen überhaupt der Behandlung zuzuschreiben waren, als die Nachimpfungen meist schon zu einem Zeitpunkt stattfanden, zu dem die Immunisierung der okularen Gewebe von der Erstinokulation her noch nicht vollzogen zu sein brauchte (9—13 Wochen nach der Infektion; s. o. *Tomsczewski*).

Dieses Bedenken bestand für die subscrotalen und intratestalen Nachimpfungen nach den eindeutigen Ergebnissen unsere Kontrollversuche am unbehandelten Tier (s. o.) nicht. Hier konnte man daher *die positiven Ergebnisse mit der Behandlung in Zusammenhang* bringen.

Von den 18 an diesen Stellen reinokulierten Kaninchen, von denen sich zur Zeit der Behandlung 7 4—6 Wochen und 11 7—8 Wochen nach der Infektion befanden, bekamen 3 Tiere Impfsyphilome; davon 2 im Hoden und in der Haut, das 3. nur im Hoden. Diese unterschieden sich gleichfalls nicht von Primärerkrankungen, wiesen auch reichlich Spirochäten auf und führten auch teilweise, und zwar die scrotalen, zu einer Induration der regionären Lymphdrüsen. Die Behandlung hatte im 1. Falle (0,04 Neosalvarsan pro Kilogramm) 4 Wochen, im 2. (0,1 Neosalvarsan pro Kilogramm) 6 Wochen und im 3. (0,1 Neosalvarsan

+ 5mal 0,001 Hg in $HgCl_2$ pro Kilogramm) 7 Wochen nach der Infektion eingesetzt.

Von weiteren Reinokulationsversuchen nach Salvarsanbehandlung im Frühstadium nahmen wir nach dem Erscheinen der ersten *Kolle*schen Mitteilungen bei der Berliner Salvarsandebatte Abstand, nur haben wir noch eine kleine Serie frühbehandelter Tiere bereitgestellt, um sie erst zu einem späteren Termin zu reinokulieren[1]). Denn das *Zeitintervall*, das man *nach Abschluß der Behandlung* (nicht nur, was selbstverständlich ist, nach Ausführung der Erstinfektion) bis zur Vornahme der Wiederimpfung verstreichen läßt, dürfte für den Fall, daß man das positive Reinokulationsergebnis als Kriterium des Behandlungseffekts heranziehen will, eine gewisse praktische Bedeutung besitzen (s. u.). Daher erscheint es uns auch noch nicht angebracht, aus unseren bisherigen positiven Befunden weitergehende Schlüsse bezüglich des Werts der vorangegangenen Behandlung zu ziehen, zumal auch die Ähnlichkeit der erzielten Reinokulationsläsionen mit ersten Schankern bei unserem Virus als Maßstab versagt; denn diese ist in gleicher Weise an vollkommen unbehandelten Tieren, soweit sich bei ihnen Reinokulationsprodukte erzielen ließen, zu konstatieren gewesen (s. o.).

IV. Therapeutische Versuche mit Quecksilberpräparaten am syphilitischen Kaninchen.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die antispirochätäre Wirkung des Quecksilbers liegen bereits in größerer Zahl vor. Soweit sie sich auf Parasiten wie die *Spirochäeta recurrentis* oder *gallinarum* — das gleiche gilt natürlich auch für Trypanosomen — erstrecken (*Uhlenhuth, Kolle* und ihre Mitarbeiter; *Launoy* und *Levaditi; Fr. Blumenthal; Schilling, v. Krogh, Schrauth* und *Schoeller; Hahn* und *Kostenbader*; *Schamberg, Kolmer* und *Raiziss* usw.), sind sie zwar geeignet, wertvolle theoretische Aufschlüsse, z. B. über den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung, zu geben oder als Tastversuche zu dienen, können aber, auch dem eigenen Urteile der Experimentatoren zufolge (vgl. *Blumenthal, Schilling* und *v. Krogh, Hahn* und *Kostenbader*), kaum als zuverlässige Grundlage für therapeutische Maßnahmen beim syphilitischen Menschen betrachtet werden. Muß doch jede weitere Änderung, die wir bei der experimentellen Prüfung einführen, den unvermeidbaren Abstand, der zwischen Tierversuch und Praxis sowieso schon besteht und häufig genug zu Enttäuschungen führt, aufs neue vergrößern. Unter Umständen kann dieser Nachteil durch gewisse Vorteile auf anderem Gebiete ausgeglichen werden. So gewährt z. B. das Experimentieren mit *spontaner Kaninchenspirochätose* den Vorzug, daß es den natürlichen Infektionsmodus der Syphilis bequem nachzuahmen gestattet, und wird sich aus diesem Grunde in erster Reihe für *Prophylaxe-* bzw. *Präventivversuche* (Prophylaxemaßnahmen = Behandlung *vor*, Präventivmaßnahmen = Behandlung *nach* der Übertragung des Virus) eignen,

[1]) 2 Tiere dieser Serie, die beiden einzigen überlebenden, sind inzwischen $7^1/_2$ Monate nach der Behandlung (einmalige Injektion von 0,1 Neosalvarsan pro Kilogramm) reinokuliert worden. Bei einem von ihnen hat sich nach dreiwöchiger Inkubation ein starker persistierender Scrotalschanker mit regionärer Drüsenschwellung entwickelt.

wie sie *Schereschewsky* und *Worms* mit Chininsalben vorgenommen haben. *Quecksilberpräparate* haben sie nach dieser Methode bisher nicht geprüft.

Hier liegen nur die alten Versuche von *Metschnikoff* und *Roux* (besonders Kalomelsalben) sowie von *Neisser* und *Siebert* (Sublimatlösungen und -gallerten) am syphilitischen Affen vor, die günstige Resultate ergeben haben (bezüglich der Kalomelsalben von *Hügel, Siebert* usw. bestritten). Ebenso hat *Tomasczewski* durch Allgemeinbehandlung mit mehrfachen, hohen Sublimatdosen bei Kaninchen, die am Auge infiziert waren, eine gute Präventivwirkung erzielt, während eine schwächere Quecksilberbehandlung, auch bei analogen Untersuchungen von *Uhlenhuth* und *Weidanz* sowie bei Affenversuchen von *Neisser*, in dieser Richtung versagte.

Zahlreicher sind die experimentellen Arbeiten, die sich mit der *kurativen Wirkung des Quecksilbers* beschäftigen. Unter diesen wären in erster Reihe *die Untersuchungen Neissers an Affen* anzuführen, bei denen mit Hydrarg. salicyl. und Sublimat sehr gute Heilerfolge erzielt wurden — allerdings mit Dosen, die die beim Menschen gebräuchlichen wesentlich überschritten. Als Maßstab für den Erfolg benutzte *Neisser* nicht nur die Beeinflussung der Krankheitssymptome, sondern den Ausfall von Reinokulationen sowie von Organverimpfungen auf gesunde Tiere. Auffallend war, daß der Erfolg in keiner Weise von dem Alter der Erkrankung abhing.

Weiterhin haben auch *Uhlenhuth* und *Manteufel* mit Hydr. salicyl. (1 Injektion) Impfsyphilome am Kaninchenauge zum Schwinden gebracht, während *Launoy* und *Levaditi* am ausgebildeten Kaninchenschanker eine Wirkung von diesem Präparat ebenso wie vom Sublimat (intravenös) nicht wahrnehmen konnten. Dagegen hatten sie an dem gleichen Testobjekt gute Erfolge mit einigen von *Fourneau* dargestellten komplexen löslichen Quecksilberverbindungen, zum Teil allerdings erst in der Nähe der Toxizitätsgrenze, und ebenso mit einer von *Ferd. Blumenthal* und *Oppenheim* gewonnenen Verbindung ähnlicher Art, die sich auch bei analogen Untersuchungen von *Fr. Blumenthal* bewährt hat. Letzterer hat gleichzeitig auch Versuche mit 2 halbkomplexen löslichen Verbindungen, dem Asurol und dem Toxynon, angestellt, von denen das letztere bessere Resultate als das erstere gab. Ferner hat er auch, und ebenso neuerdings *Mulzer* und *Bleyer*, eine Heilwirkung am Kaninchenschanker mit einer Quecksilbereiweißverbindung (Mercedan) bei Injektion einer Dosis, die der Dosis toxica sehr nahe lag, erzielt.

In den letzten Jahren haben *Kolle* und *Ritz umfangreiche Untersuchungen* über die Einwirkung des Quecksilbers, meist bei einmaliger Injektion, auf den vollentwickelten Kaninchenschanker angestellt. Sie konnten mit Kalomel, grauem Öl und Hydrarg. colloidale keine, mit Hydrarg. salicyl. nur eine sehr unsichere Heilwirkung erzielen, und auch Sublimat sowie Novasurol wirkten erst in Dosen, die der toxischen sehr nahe kamen. Bei 2 anderen, nicht näher bezeichneten Präparaten waren die Resultate besser.

Weiterhin haben sie sich in größeren Versuchsreihen mit der *Kombinationswirkung* von Quecksilber- und Salvarsanpräparaten bei Verwendung der Mischspritze beschäftigt und haben bei dieser Behandlung eine schnellere Beeinflussung der Spirochäten und Schanker beobachtet als bei Zufuhr von gleichen oder sogar größeren Dosen der Salvarsanpräparate allein, ohne daß aber eine Dauerwirkung, d. h. ein Ausbleiben von Rezidiven gewährleistet wurde. Die Untersuchungen von *Kolle* über getrennt-kombinierte Behandlung im Frühstadium der Kaninchensyphilis sind bereits oben angeführt worden. Ältere Versuche von *Neisser* am syphilitischen Affen über die Kombination des Atoxyls mit Hydr. salicyl. waren zu einem abschließenden Urteil nicht gekommen. Ein einheitliches Kombinationspräparat, atoxylsaures Quecksilber, das bei der Augen- und Hodensysphilis des

Kaninchens eine gute und prompte Wirkung entfaltet hat (*Uhlenhuth* und *Manteufel*, *Uhlenhuth* und *Mulzer*), hat am Affen versagt (*Neisser*). Mit einem neuen Kombinationspräparat von Quecksilber und Arsen, Modenol, haben in letzter Zeit *Mulzer* und *Bleyer* Prüfungen begonnen. Außerdem seien noch die Tierexperimente von *Starke* mit Kontraluesin (molekulares Hg in einer sublimat- und arsenhaltigen Lösung von Sozojodol-Chininverbindungen) erwähnt.

Weitere Versuche über die Kombination von Quecksilber mit anderen Substanzen sind nicht bekannt[1]). Die Frage, ob auch an der antisyphilitischen Wirkung der von *Launoy* und *Levaditi*, *Blumenthal* usw. geprüften kompliziert gebauten Quecksilberverbindungen die organische Komponente einen eigenen Anteil haben und somit auch hier evtl. eine gewisse Kombinationswirkung vorliegen könnte, ist von den Autoren bisher nicht in den Kreis der Erwägungen bzw. Untersuchungen gezogen worden.

Unsere Versuche über die Einwirkung von Quecksilberpräparaten auf das syphilitische Kaninchen, die sich erstens auf die Beeinflussung der Läsionen selbst sowie der in ihnen enthaltenen Spirochäten und zweitens der Krankheit im ganzen (Reinokulationen) erstreckten, wurden *teils an Kaninchen mit voll ausgebildeten Scrotalschankern*, *teils an Tieren, die im Initialstadium des Primäraffekts standen*, vorgenommen.

A. Versuche an Kaninchen mit voll entwickelten Primäraffekten[2]).

Die folgenden Versuchsreihen nahmen ihren Ausgang von einer an die Klinik ergangenen Bitte der Firma I. D. Riedel-Berlin, ein von ihr auf Veranlassung von *Oelze* hergestelltes lösliches halbkomplexes Quecksilberpräparat R 253, das inzwischen unter dem Namen *Cyarsal* in wäßriger Lösung längst im Handel erschienen ist, im Tierversuch auf seine antisyphilitische Wirkung zu prüfen[3]). (Näheres über Konstitution und Anwendungsbereich s. *Oelze*.)

Zunächst wurde in einigen Vorversuchen an ausrangierten erscheinungsfreien Lueskaninchen seine *toxische Wirkung* festgestellt.

0,015 Substanz (= rechnerisch 0,0075 Hg) pro Kilogramm führten bei *intramuskulärer* Injektion einer 4proz. Lösung — sowohl der frisch hergestellten wie der gelieferten Ampullenlösung — akut innerhalb weniger Minuten unter Krämpfen mit Opisthotonus und Lufthunger zum Tode; das Herz (Vorhöfe) stellte seine Tätigkeit erst eine Viertelstunde später ein. Dosen von 0,012—0,01 Substanz pro Kilogramm riefen bei einem Teil der Tiere die schwersten Intoxikationserscheinungen der eben beschriebenen Art hervor; man hielt den Tod für unmittel-

---

[1]) Neuerdings haben *Kolle* neue Quecksilber-Wismutverbindungen, ferner *Stühmer* sowie *White*, *Hile*, *Moore* und *Young* Quecksilber-Farbstoffpräparate einer Prüfung an syphilitischen Kaninchen unterzogen.

[2]) An der Ausführung dieser Versuche war Herr Dr. *Wiener*-Breslau beteiligt, dem ich für sein Entgegenkommen, mir die literarische Bearbeitung des Materials allein zu überlassen, auch an dieser Stelle vielmals danke.

[3]) Der Firma Riedel sprechen wir unseren Dank dafür aus, daß sie uns durch materielle Unterstützung in die Lage gesetzt hat, die kostspieligen Tierversuche dieser Serie auszuführen.

bar bevorstehend — eins von ihnen wurde in diesem Stadium sogar schon als tot beiseite gelegt —, doch trat innerhalb kurzer Zeit eine weitgehende Erholung ein. Ein anderer Teil der Tiere blieb von diesen akuten Erscheinungen verschont. In den folgenden Tagen traten bei allen schwere Nierenveränderungen — zunächst Anurie, dann starke Eiweißausscheidung zum Teil mit granulierten und Blutkörperchenzylindern — auf, die bei einem Teil innerhalb von 4—7 Tagen zum Tode führten, bei einem anderen sich allmählich wieder verloren. Etwas geringere Dosen (0,007 g Substanz), 3 mal in 2tägigen Abständen verabfolgt, führten nur zu vorübergehender Eiweißausscheidung, während bei Sublimat schon eine einzelne intramuskuläre Einspritzung der gleichen Quecksilbermenge bei 2 Tieren mit älteren Primäraffekten die schwersten Nierenschädigungen und bei 1 Tier im Initialstadium den Tod hervorrief. Andererseits ließ bei Kalomel eine 6 malige Injektion dieser Hg-Dosis (und ebenso bei Novasurol die einmalige) die Nieren anscheinend gänzlich unbeeinflußt.

Danach würde das Cyarsal dem Grade seiner subakuten Giftwirkung nach, berechnet auf den Quecksilbergehalt, *ungefähr zwischen Sublimat und Kalomel* einzuordnen sein. Ging man mit der Cyarsaldosis noch weiter herunter, auf 0,004 Subst. pro Kilogramm, so konnte man 6 intramuskuläre Injektionen in 2tägigen Abständen vornehmen, ohne daß sich eine Schädigung hätte nachweisen lassen. Veränderungen an den Injektionsstellen konnten wir klinisch sowie histologisch bis auf leichte Hämorrhagien nicht feststellen.

Darüber, daß die *subakute* Cyarsalvergiftung als *Quecksilberwirkung* aufzufassen war, bestand, auch nach den Sektionsbefunden, kein Zweifel. Dagegen handelte es sich bei dem *akuten* Cyarsaltod wohl sicher *nicht um eine akute Quecksilberwirkung.* Spritzte man einem Kaninchen das Dreifache der Quecksilbermenge, die in der akut tötenden Cyarsaldosis enthalten war, in Form von *Sublimat* ebenfalls *intramuskulär* ein, so zeigte es erst nach Stunden die ersten Vergiftungserscheinungen und verendete erst nach $^1/_2$ bis 1 Tage. Nahm man aber statt dessen *Hydr. cyanat.* in einer der tödlichen Cyarsaldosis entsprechenden Quecksilbermenge, so starb das Tier binnen kürzester Zeit unter den gleichen Erscheinungen wie beim Cyarsal. Diese Analogie zu der Wirkung des Cyanquecksilbers, das ganze Vergiftungsbild sowie die rasche Erholung trotz schwerster Anfangssymptome ließen an eine *Wirkung der im Präparat* — allerdings in komplexer Bindung — *enthaltenen Cyangruppe* denken. Tatsächlich konnte man auch bei der Sektion frisch getöteter Tiere mitunter einen wenn auch schwachen Blausäuregeruch wahrnehmen.

Danach schien es im Körper zu einer mehr oder minder hochgradigen Abspaltung der chemisch leicht ersetzbaren Cyangruppe (vgl. *Müller, Schoeller* und *Schrauth*) zu kommen, wie man sie gelegentlich auch außerhalb des Körpers beobachten konnte. So machte sich der gleiche Geruch mitunter beim Öffnen zersetzter Ampullen (s. u.) oder nach der Mischung einwandfreier Lösungen mit Salvarsan (*Klipstein, Stangenberg* bei Neosalvarsan; mir fiel er besonders deutlich beim Mischen mit Sulfoxylat auf) bemerkbar, wobei eine Cyanentwicklung auch chemisch nachgewiesen werden konnte (*Klipstein*).

Aus diesem Tatbestand einen *Einwand gegen die therapeutische Verwendung* des Präparats herzuleiten wäre ebenso wie bei jedem anderen Gift, das wir als Therapeuticum benutzen, erst dann berechtigt, wenn die Gefahr einer Schädigung schon bei den gebräuchlichen Dosen in Betracht käme.

Zu dieser Annahme besteht aber weder nach den bisherigen klinischen Beobachtungen eine Berechtigung, noch scheint die Gefahr dem Cyangehalt der Substanz nach besonders hochgradig zu sein. So enthält die von *Oelze* für die Mischspritze vorgeschlagene Dosis von 0,02 Hg = rechnerisch 0,04 Substanz,

rechnerisch etwa 2,6 mg Cyan, während die tödliche Mindestdosis Blausäure für den Menschen nach *Lehmann* (zitiert nach *Kobert*) 60 mg (= 57,8 mg Cyan) beträgt, wobei außerdem noch dahinsteht, in welchem Ausmaße die Cyangruppe aus dem Cyarsal zur Abspaltung kommt. Wahrscheinlich tritt die Umsetzung nicht in dem gleichen Grade bzw. mit der gleichen Geschwindigkeit wie bei dem therapeutisch viel verwendeten Hydrarg. cyanat. ein; denn sonst würden wohl bei dem großen Umfang der Cyarsalliteratur gelegentlich schon Angaben über akute Störungen gemacht worden sein, wie sie nach letzterem Präparate [0,01 $Hg(CN)_2$ = 2,1 mg CN] mitunter beobachtet worden sind [vgl. *Lewin, Wolff, Alvarez Sáins de Aja, Greenberg* u. a.][1]).

Wir erweiterten das durch die Aufforderung der Firma gegebene Arbeitsprogramm dadurch, daß wir zu den therapeutischen Untersuchungen vergleichsweise eine Anzahl anderer Quecksilberverbindungen heranzogen, und zwar erstens *zwei altbewährte anorganische Präparate, das Kalomel und das Sublimat,* die wir in den gleichen Quecksilberdosen wie das Cyarsal verwandten, und zweitens in vereinzelten orientierenden Versuchen *2 moderne organische, das Novasurol,* bekanntlich gleichfalls eine halbkomplexe, wasserlösliche von Salicylquecksilber abgeleitete Verbindung, sowie *ein von dem Chemiker Herrn Scheitlin-Basel hergestelltes noch nicht im Handel befindliches Präparat.*

Letzteres, dessen genaue chemische Konstitution uns nicht bekannt ist, stellt nach Angaben von Herrn *E. Scheitlin* eine serumlösliche Modifikation des Argulans dar, die auch in verdünnter Natronlauge sowie in Kochsalzlösungen löslich ist. Ihr Hg-Gehalt soll etwa 18% betragen. Die Lösungen geben in der Kälte mit Schwefelammonium Ausfällungen von Schwefelquecksilber. (Argulan, früher von *Kolle* und seinen Mitarbeitern eingehend bei der Hühnerspirillose sowie bei Mäuserecurrens geprüft, ist eine Antipyrin-Quecksilberoxydulverbindung mit 47,2% Hg nach *Kolle, Rothermundt* und *Peschić,* das nicht direkt an den Pyrazolonkern, sondern an eine Seitenkette, eine Sulfaminogruppe, und zwar gleichfalls nicht sehr fest — Ausfällung mit Schwefelammonium in der Kälte, *Abelin* — gebunden ist.) Nach intramuskulärer Injektion von 0,05 des neuen Präparates = 0,009 Hg pro Kilogramm in 30proz. Olivenölsuspension trat beim Kaninchen eine leicht vorübergehende Albuminurie ohne Zylinder auf; eine Wiederholung der gleichen Dosis führte zum Hg-Tod. Eine 3malige Injektion von 0,025 Substanz in 6tägigen Abständen überlebten die Tiere, nur kam es mitunter zu Infiltraten und Nekrosen an den Injektionsstellen sowie zu entzündlichen, ulcerösen Veränderungen an den Ballen der Hinterfüße (s. u.).

Die *Kaninchen,* die wir zu den folgenden Versuchsreihen verwandten, standen 47—65, meist etwa 50 Tage nach der Infektion und wiesen stets auf der einen Seite starke Scrotalschanker, meist auf der anderen (bei scrotal-intratestaler Impfung nach *Tomasczewski*) Hodensyphilome auf, die zum Teil noch innerhalb des Hodens lagen, zum Teil auch auf das Scrotum übergegriffen hatten. Die Läsionen waren meist walnuß- bis haselnuß- und nur mitunter bloß bohnengroß.

---

[1]) Nur *Evening* berichtet neuerdings über akute, auf das Cyarsal zu beziehende Störungen nach Mischspitzen. Vielleicht sind hier auch Cyarsalampullen mit zersetztem Inhalt zur Anwendung gekommen (s. u.).

In allen Fällen wurden *Kontrolltiere* mit gleich alten und nach Möglichkeit wenigstens annähernd gleich großen Primäraffekten ohne Behandlung belassen, um, soweit es anging, darüber Gewißheit zu erlangen, daß die Veränderungen an den Läsionen tatsächlich auf die Behandlung und nicht auf eine spontane Rückbildung zu beziehen waren. Im übrigen war auch bei unserem Stamm schon von vornherein mit einer längeren Persistenz stark entwickelter Primärläsionen zu rechnen (s. o.).

Die Zufuhr des Medikaments erfolgte bei allen Präparaten, auch den löslichen, ausschließlich *intramuskulär*, um uns möglichst der beim Menschen — abgesehen von der Mischspritze — üblichen Quecksilbertherapie anzupassen. Aus dem gleichen Grunde haben wir *nicht nur einmalige Injektionen hoher Dosen*, sondern auch bei einem Teil der Tiere eine *Serienbehandlung* mit kleineren, allerdings immer noch nicht beim Menschen anwendbaren Mengen vorgenommen.

Die *Untersuchungen der Primäraffekte* auf Spirochäten — beim Scrotalsyphilom Grundpunktion mit der Nadel, beim Hodensyphilom Punktion mit der Glascapillare — wurde entweder mehrfach während der Behandlung in kurzen Zeitabständen wiederholt (die Tabellen enthalten nur den Zeitpunkt des ersten negativen Befundes, der späteren negativen nicht mehr), oder aber wir warteten mit der Untersuchung bis nach Abschluß der Kur, um den Einfluß einer mechanischen Einwirkung auf die Infiltrate und Spirochäten zu vermeiden (Beobachtungen von *Uhlenhuth* und *Mulzer* sowie von *Brown* und *Pearce*, die mit eigenen übereinstimmten).

Unsere Untersuchungen ergaben, daß *Cyarsal* nach *einmaliger* intramuskulärer Injektion höchstens bei einer Dosis, die *hart an der Grenze der tödlichen* lag, zur Ausheilung der Primärsyphilome und Beseitigung der Spirochäten führte. Ging man mit der Dosis soweit herunter, daß eine Schädigung der Tiere nicht mehr festzustellen war, d. h. auf etwa $^3/_4$ *der Dosis letalis* (0,0035 Hg pro Kilogramm), so genügte eine einmalige Injektion schon nicht mehr, wohl aber führte eine *Serie von 3 Injektionen* in 2tägigen Anständen, die eine vorübergehende Albuminurie zur Folge hatte, zum Ziel.

Als wir die Einzeldosis noch mehr reduzierten und *6 Injektionen von etwa je* $^1/_3$ *der letalen Dosis* (je 0,002 Hg pro Kilogramm) vornahmen, erhielten wir zunächst auch noch *ganz befriedigende Resultate:* Spirochäten ließen sich nach Abschluß der Behandlung nicht mehr nachweisen; die Infiltrate waren zwar erst 1—2 Monate später vollständig verschwunden, aber doch jedenfalls früher als bei den Kontrolltieren, obwohl sie sich auch beim letzteren zu dieser Zeit schon deutlich zurückgebildet hatten (Kan. 1144 und 1150 der Tabelle I). Als wir aber den Versuch nach 1 Monat wiederholten, war der klinische Effekt nur noch gering, und auch die Spirochäten blieben erhalten (1163); nach $1^1/_2$ Monaten war

keine Wirkung mehr festzustellen (1160); noch später waren sogar 12 Injektionen fast wirkungslos (Kan. 1176 und 1177; in die Tabelle nicht aufgenommen). Eine Erklärung für diese Differenzen erhielten wir dadurch, daß sich kurz danach in den übriggebliebenen Ampullen der bis dahin benutzten Sendung Trübungen und krystallische Niederschläge bildeten. Offenbar hatten sich schon vorher in der optisch noch unveränderten Lösung allmählich *Zustandsänderungen* vollzogen, die mit der Zeit ihre therapeutische Wirkung immer mehr herabsetzten, ohne daß sich übrigens eine wesentliche Verminderung der akut-toxischen Cyan-Wirkung in einigen orientierenden Versuchen hätte nachweisen lassen. Als wir nämlich daraufhin 2 neue Tiere nochmals mit den gleichen Dosen behandelten, aber uns zu jeder Injektion die Lösungen frisch herstellten, waren die therapeutischen Resultate wieder durchaus befriedigend (Kan. 1205 und 1209).

Die Fabrik, der wir von diesen Befunden Mitteilung machten, gab an, daß das Präparat als solches in wässeriger Lösung außerordentlich beständig sei, und daß die Veränderungen auf eine Einwirkung des Ampullenglases, das seit den Kriegsjahren nicht mehr in gleichmäßig einwandfreier Beschaffenheit zu erhalten gewesen wäre, zurückzuführen wären. Tatsächlich hielten sich auch Lösungen, die uns späterhin in „besonders geeigneten" braunen Ampullen übersandt wurden, klar; allerdings haben wir weitere Tierversuche mit ihnen nicht mehr vorgenommen.

Wenn es uns auch fernliegt, den Wert eines neuen noch im Stadium der Prüfung befindlichen Präparates nach derartigen „Kinderkrankheiten" zu beurteilen, so erscheint es doch im Hinblick auf die überhandnehmende Neigung, *für therapeutische Zwecke fertige fabrikmäßig hergestellte Lösungen* zu benutzen, ohne daß ihre *Lagerungszeit* in den Apotheken usw. im allgemeinen begrenzt wäre, am Platze, die vorliegende Beobachtung zu unterstreichen. Zwar liegen zahlreiche Erfahrungen darüber vor, daß eine Reihe von Einflüssen (Sterilisation, Glas, Licht, „Altern") die wässerigen Lösungen der verschiedensten Therapeutica in ihrer Haltbarkeit beeinträchtigt; ob diese Fragen aber in jedem Einzelfall hinreichend geprüft sind, und ob vor allem die Ergebnisse dieser Prüfungen, sei es beim Fabrikanten, Zwischenhändler oder Verbraucher, stets genügend Berücksichtigung finden (staatliche Überwachungsstellen!), erscheint zweifelhaft (vgl. Therap. Halbmonatshefte 1921, S. 31). Ist es noch verhältnismäßig leicht, Lösungen auszuschalten, bei denen Verfärbungen oder Trübungen auf Zersetzungen hinweisen, so ist doch, wie im vorliegenden Falle, eine Bewertung des Präparates (vor seiner Anwendung) solange unmöglich, als derartige *Anzeichen fehlen.* Und doch spielen Zustandsänderungen auch bei klaren unverfärbten Lösungen sicherlich — und zum Teil auch anerkanntermaßen — eine große Rolle. So ist es mir im Felde wiederholt aufgefallen, daß *Morphiumlösungen* in einer Dosis von 0,02 aus den Ampullen der Sanitätsdepots eine wesentlich schwächere Wirkung entfalteten, als ich sie von früher her bei der Hälfte der Dosis kannte, obwohl der Inhalt der Ampullen einwandfrei erschien, und obwohl Morphiumlösungen in gutem Ampullenglas haltbar sein sollen. So habe ich ferner früher *bei Desinfektionsversuchen* mehrfach die Beobachtung gemacht, daß sich die Wirksamkeit verschiedener Lösungen (z. B. von Phenolen oder bestimmten Anilinfarbstoffen) bereits nach kurzer Zeit abgeschwächt hatte, bevor man an ihnen mit dem Auge Veränderungen hätte wahrnehmen können. (Vgl. z. B. auch die Untersuchungen von *Traube* u. a. über

das Altern von wässerigen Lösungen verschiedener Alkaloide; auch die neuen Untersuchungen von *Buschke* und *Langer* über die Haltbarkeit von Gonokokkenvaccinen gehören bis zu einem gewissen Grade — wenigstens praktisch — in dieses Gebiet.)

Die gleichen Quecksilberdosen, die sich bei Cyarsal erst bei 3maliger Injektion als ausreichend erwiesen (0,0035 Hg), beseitigten *in Form von Sublimat* (0,00473 $HgCl_2$) — in destilliertem Wasser oder in physiologischer Kochsalzlösung frisch gelöst — *schon nach einmaliger intramuskulärer Injektion* Krankheitserscheinungen und Spirochäten, riefen jedoch schwere, wenn auch nicht tödliche Nierenveränderungen hervor (Tab. II: Kan. 1193 und 1196). Aber auch *noch mit wesentlichen kleineren Mengen* (0,0015 Hg pro Kilogramm), von denen eine toxische Wirkung nicht mehr festzustellen war, wurde ein ähnlicher Effekt erzielt (Kan. 1195, wegen interkurrenten Todes an Kaninchenseuche nicht vollständig zu Ende beobachtet). Die Dosis entsprach derjenigen, die sich auch in den Versuchen von *Kolle* und *Ritz* als wirksam erwiesen hatte, nur war sie von ihnen als toxische Grenzdosis bezeichnet worden (0,002 Hg Cl_2). Ob diese Toxizitätsunterschiede, die sich auch bei unseren höheren Dosen (0,00473 Hg Cl_2) im Sinne einer Herabsetzung bemerkbar machten (nach *Kolle* beträgt die Dos. letal. i. v. 0,004—0,001), auf individuelle Empfindlichkeitsschwankungen gegenüber dem Quecksilber, die beim Kaninchen eine große Rolle spielen (*Bürgi*, *Kolle* und *Ritz*), oder auf die von *Kolle* und *Ritz* festgestellte erhöhte Hg-Resistenz der syphilitischen Tiere[1]), an denen wir im Gegensatz zu *Kolle* und *Ritz* die Toxizitätsprüfung vornahmen, oder aber auf den Applikationsmodus (*Kolle* und *Ritz* intravenös, wir intramuskulär) zurückzuführen waren, haben wir nicht weiter verfolgt. Letztere Annahme würde zugunsten der intramuskulären Injektion, die sich auch beim Menschen besser als die intravenöse bewährt hat (vgl. *Blaschko*, *Ullmann*, *L. Meyer*, *Weise*), sprechen, da wir mit derselben Dosis wie *Kolle* und *Ritz* eine ähnliche therapeutische Wirkung, jedoch unter Vermeidung einer toxischen Schädigung erzielt haben.

Beim *Kalomel* wiederum reichte sogar die 3malige Injektion von 0,0035 Hg pro Kilogramm, also der Dosis, die beim Sublimat bei einmaliger und beim Cyarsal bei 3maliger Zufuhr genügte, nicht aus, sondern es *bedurfte noch 3 weiterer Injektionen*, um die Spirochäten zu beseitigen und die klinischen Erscheinungen auszuheilen; dafür blieben aber die Tiere bis zum Abschluß der Behandlung eiweißfrei (Kan. 1188

[1]) In dieser Richtung war vielleicht zu verwerten, daß ein im *Initialstadium* der Syphilis stehendes Tier an der Dosis von 0,0035 Hg in Sublimat zugrunde ging, während die beiden Tiere mit *älteren* Primäraffekten nach der gleichen Dosis, wenn auch geschädigt, am Leben blieben. Ebenso trat bei einem Tier, das 19 Tage nach der Infektion mit 5 Kalomelinjektionen von je 0,0035 g Hg behandelt wurde, nach der 4. Injektion eine Albuminurie auf, wohingegen 2 Tiere mit älteren Primäraffekten auch nach 6 Injektionen eiweißfrei blieben.

und 1189). Auffallend war, daß durch eine Herabsetzung der Dosen auf je 0,002 Hg das Resultat anscheinend nicht wesentlich verschlechtert wurde (Kan. 1146 und 1151).

Vergleichen wir die Resultate, die wir mit Sublimat, Cyarsal und Kalomel erhalten haben, so ergibt sich — und zwar auch beim Vergleich der beiden *anorganischen* Präparate —, daß sowohl *ihre therapeutische wie ihre toxische Wirkung bei Zufuhr gleicher Quecksilbermengen verschieden stark* war, also außer vom Quecksilbergehalt auch noch von anderen Momenten abhängig sein mußte (Konstitution, Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse usw.; vgl. dazu die instruktiven Ausführungen von *Schoeller* und *Schrauth*, *Lomholt* u. a.), und daß ferner eine gewisse *Parallelität zwischen Toxizität und therapeutischer Wirksamkeit* zu bestehen schien.

So haben wir bei den Dosen von 0,0035 Hg pro Kilogramm folgende Resultate erhalten:

Substanz	Sublimat	Cyarsal		Kalomel	
Zahl der Injektionen .	1	1	3	3	6
Toxische Wirkung . . .	stark	keine	schwach	keine	keine
Therapeutische Wirkung	stark	schwach	deutlich bis (frisch gelöst) stark	unzureichend	gut

Es sind also im allgemeinen um so kleinere Quecksilbermengen zur Behandlung erforderlich gewesen, je giftiger sich das Präparat erwies.

Vielleicht machte teilweise das Kalomel eine Ausnahme im günstigen Sinne, wenigstens sprechen die Resultate bei den Dosen von 0,002 Hg dafür. Hier hatte sich nämlich in der therapeutischen Reihe die Aufeinanderfolge Sublimat, Cyarsal, Kalomel insofern verschoben, als bei dem ungiftigeren Kalomel die Resultate nach 6maliger Injektion dieser Dosis kaum schlechter waren als beim Cyarsal. Doch erscheint es aus verschiedenen Gründen (Zahl der Versuche, Abstufung in der Dosierung usw.) angebracht, die vorliegenden Versuche in dieser Beziehung nicht zu hoch zu bewerten. Immerhin ist es bemerkenswert, daß auch *Kolle* bei seinen Heilversuchen an Hühnerspirillose gerade für das Kalomel, verglichen mit zahlreichen anderen Quecksilberpräparaten, einen besonders günstigen chemotherapeutischen Index (Tab. VI D. M. W. 1912, Nr. 34) gefunden und ebenso bei der Recurrensinfektion damit bessere Resultate erzielt hat als mit den meisten anderen Hg-Verbindungen, während es allerdings bei seinen späteren Versuchen am syphilitischen Kaninchen — bei einmaliger Injektion! s. u. — versagte.

Vor allem muß aber betont werden, *daß es uns übereinstimmend mit allen 3 Präparaten gelungen ist* (allerdings beim Sublimat nur 1 Versuch), *unter Vermeidung einer toxischen Allgemeinschädigung eine therapeutische Wirkung zu erzielen.*

Dieses Resultat konnte beim Cyarsal nur dann erreicht werden, *wenn mehrere Injektionen kleinerer Dosen vorgenommen wurden.* Zieht man ferner in Betracht, daß *Kolle* und *Ritz*, wie gesagt, auch beim Kalomel von einer einmaligen Injektion großer Mengen keinen Erfolg gesehen haben, so liegt es nahe, *unsere günstigen Ergebnisse mit diesem Präparat gleichfalls der Serienbehandlung zuzuschreiben.*

Der chemotherapeutische „Grundversuch", d. h. der Versuch, durch „eine oder höchstens zwei Injektionen" (*Ehrlich*) eine Heilung zu erzielen, der wohl in erster Reihe dem Gedanken an die Therapia sterilisans magna seine Entstehung verdankt, hat gewiß, obwohl er dem Modus procedendi bei der Therapie der menschlichen Syphilis nicht mehr entspricht, auch heute noch seine hohe Bedeutung, z. B. wenn es sich darum handelt, Präparate von relativ akuter Heilkraft wie die der Salvarsanreihe (*Ehrlich:* „die großen Kugeln aus hartem, giftigem Metall" mit großer Durchschlagskraft) zu prüfen und vor allem miteinander zu vergleichen; *ob er aber Substanzen wie den Quecksilberverbindungen, bei denen die Dauerwirkung mehr im Vordergrund stehen könnte* („den feinen Giftkugeln", von denen es eines tüchtigen Postens bedarf), *in allen Fällen vollständig gerecht wird, ist zweifelhaft.* Für solche Fälle erscheint es angebracht, im Tierexperiment neben dem üblichen Verfahren auch die *Serienbehandlung* heranzuziehen. Allerdings findet das Bestreben, die Maßnahmen am Experimentaltier den für die menschliche Syphilistherapie vorgezeichneten anzupassen, soweit man, wie meist üblich, als Testobjekt nur den Kaninchenschanker benutzt, eine Grenze in dessen immerhin beschränkter Dauer. Aber selbst wenn man, wie wir, nur eine mittlere Linie einschlägt und die Behandlung nur ein wenig in die Länge zieht, gelingt es *mitunter* (Cyarsal, vielleicht auch Kalomel) bei gleichzeitiger Annäherung an die Praxis, den chemotherapeutischen Index günstiger zu gestalten[1]).

Nur darf man nicht damit rechnen, in *allen* Fällen mit dieser Methode eher zum Ziele zu kommen. Schon *Schoeller* und *Schrauth* haben darauf hingewiesen, daß es nicht berechtigt ist, generell von Quecksilber zu sprechen, sondern daß ebenso wie die Arsen- auch die Quecksilberverbindungen in ihrem Gift- und Heiltypus erhebliche Unterschiede aufweisen.

Dieser Anschauung würde es entsprechen, daß es beim *Novasurol*, gerade umgekehrt wie beim Cyarsal und Kalomel, nicht gelungen ist, durch 6malige Injektionen der kleinen Quecksilberdosen von 0,002 (Tab. III, Kan. 1207), wohl aber durch eine einzelne — übrigens auch noch ohne Nierenschädigung vertragene — Injektion von 0,0035 Hg pro Kilogramm (Kan. 1198) eine Heilung zu erzielen, wenn nicht die

[1]) Auch *White*, *Hill*, *Moore* und *Young* haben bei ihrer neuen Quecksilber-Fluoresceinverbindung mit Serienbehandlung bessere experimentelle Resultate erzielt als mit Einzelinjektionen hoher Dosen.

geringe Zahl der Novasurolversuche (2 Einzelversuche) auch an Zufälligkeiten denken ließe[1]).

Ebenso haben wir mit dem *Präparat von E. Scheitlin* nur einzelne orientierende Versuche unternommen. Hier führte die einmalige Injektion von 0,05 Substanz = 0,009 Hg pro Kilogramm (in Olivenöl suspendiert), die eine leichte, kurzdauernde Albuminurie hervorrief — die Wiederholung der Injektion nach 1 Woche wirkte bei 2 anderen Tieren letal —, und auch von der Hälfte dieser Dosis prompt zum Ziel.

Die Abheilung der Primärsyphilome unter der Einwirkung der Quecksilberpräparate erfolgte, wie auch *Kolle* betont hat, *meist langsamer* als beim Salvarsan: die Infiltrate waren häufig erst 1—3 Monate nach Beginn der Behandlung vollständig resorbiert, und zwar hielten sich beden doppelseitig geimpften Tieren die Restknötchen in den Hodensyphilomen oft etwas länger als in den Scrotalschankern. In einer Anzahl von Fällen jedoch ging die Abheilung *sehr prompt* vonstatten und vollzog sich ungefähr innerhalb eines halben Monats (vgl. Kan. 1165, 1189, 1196, 1215, 1216), ohne daß sich etwa eine Beziehung zwischen ursprünglicher Größe der Syphilome und Heildauer hätte feststellen lassen. *Reindurationen* haben wir in dieser Serie (ältere Primäraffekte) nach vollständiger Ausheilung und negativem Spirochätenbefund nur einmal (Kan. 1209), dagegen nach unvollständigem Rückgang ohne Spirochätenbeseitigung mehrfach beobachtet. Rezidive an anderen Körperstellen kamen gleichfalls nur bei einem Tiere vor (1171; metastatische Keratitis).

Der Einfluß der Behandlung auf die Spirochäten trat ebenfalls *nicht so akut* in Erscheinung wie beim Salvarsan; immerhin waren diese doch, analog den Untersuchungsergebnissen *Kolles* (s. Arch. f. Derm. **138**, S. 89), bei einer Anzahl von Fällen bereits wenige Tage nach Beginn der Behandlung, *zu einer Zeit, zu der noch deutliche Infiltrate bestanden, dauernd zum Verschwinden gebracht.*

12 von den behandelten Tieren haben wir lange Zeit — meist 9—10, mindestens 5—6 Monate — nach Abschluß der Behandlung *reinokuliert*, und zwar stets gleichzeitig *intraokular, intratestal und subscrotal*, in der gleichen Art wie nach Salvarsan (s. o.). Bei 10 Tieren verlief die Reinokulation negativ, bei einem (1216: 0,05 Präp. Scheitlin) trat nach 2 Monaten eine Impfkeratitis auf, bei einem anderen (1196) ebenfalls 2 Monate nach der Wiederimpfung und 14 Monate nach der ersten Impfung (die aber in den anderen Hoden erfolgt war) ein bohnengroßes spirochätenreiches Hodensyphilom von $1^1/_2$ monatigem Bestand mit regionärer Drüsenschwellung. Auffallenderweise handelte es sich hierbei

[1]) Wir haben inzwischen aber auch noch bei einem anderen (neuen) halbkomplexen Quecksilberpräparat mit einmaliger Injektion (von $^1/_2$ Dosis letalis) bessere Resultate erzielt als mit mehrfachen (dreimal $^1/_4$ Dosis letalis).

gerade um eins von 2 Kaninchen, die bei der 1 Jahr zuvor erfolgten Behandlung *stärkere Intoxikationserscheinungen als alle anderen* reinokulierten Tiere, und zwar nach einmaliger Zufuhr einer *sehr hohen Sublimatdosis* (0,00473 pro Kilogramm), aufgewiesen hatten. Sie hatten anfänglich schwere Nephrosen durchgemacht und schieden zur Zeit der Wiederimpfung immer noch Eiweiß, wenn auch in geringen Mengen und ohne pathologischen mikroskopischen Befund, aus, machten aber im übrigen einen gesunden Eindruck (starke Gewichtszunahme, Freßlust). Dieses Resultat, das gerade nach intensivster Quecksilberbehandlung erzielt wurde, muß bei der Seltenheit positiver Reinokulationen im Spätstadium immerhin beachtet werden, wenn es andererseits auch als Einzelergebnis zunächst nicht weiter bewertet werden kann[1]).

B. Versuche an Kaninchen mit beginnenden Primäraffekten.

Die Kaninchen, die zu diesen Versuchen verwendet wurden (20 Tiere), waren einseitig unter die Scrotalhaut geimpft und wurden behandelt, sobald Spirochäten nachgewiesen werden konnten, und zugleich die Impfläsionen ein charakteristisches Aussehen angenommen hatten, was *18—23 Tage nach der Impfung der* Fall war. Die Schanker waren zu dieser Zeit bereits halberbsen- bis halbbohnengroß. Zur Behandlung benutzten wir ausschließlich *Sublimat oder Kalomel*, und zwar nahmen wir *meist Serien* von intramuskulären Injektionen vor und gingen im Hinblick auf die Frage nach der Reinokulierbarkeit, die uns bei dieser Versuchsreihe in erster Linie beschäftigte, mit der Dosierung gewöhnlich *bis an die Grenze der Verträglichkeit.*

Bei dieser Versuchsreihe beobachteten wir nach intramuskulären Injektionen in die Hinterschenkel wiederholt eine *eigenartige Form der Quecksilberschädigung*, die zunächst durch *ausgedehnte Nekrosen an den Hinterfüßen* der Tiere unsere Aufmerksamkeit auf sich lenkte.

Anfänglich glaubten wir an zufällige Verletzungen (Einklemmen des Fußes in die Käfigtür o. ä.), weiterhin auch an die Möglichkeit einer syphilitischen durch die Behandlung provozierten Erkrankung der Sehnen und Knochen, wie sie von *Brown* und *Pearce*, besonders häufig nach unzureichender therapeutischer Beeinflussung im Frühstadium, beobachtet worden war. Jedoch ließen sich bei mehrfachen Untersuchungen von Reizserum und Schnittmaterial niemals Spirochäten nachweisen, und ebenso verliefen Inokulationsversuche mit Nekrosenmaterial bei 3 normalen Kaninchen — von denen allerdings 1 nach Hodenimpfung vorzeitig an einer Peritonitis einging — negativ. Späterhin erhoben wir den gleichen Befund auch bei einigen in der Spätlatenz behandelten Tieren sowie bei einer Anzahl von Kaninchen mit spontaner Spirochätose, bei der spezifische Veränderungen an Sehnen und Knochen bisher von keiner Seite festgestellt worden sind. Endlich ergab sich bei Durchsicht der Literatur, daß *Heller* bereits früher ähnliche Erscheinungen bei 2 normalen Tieren nach Sublimatinjektionen beobachtet hatte.

[1]) Wir haben auf dieses Resultat hin noch mehrere, allerdings meist bereits im Latenzstadium befindliche, Tiere mit je einer hohen Sublimatdosis (4 mg $HgCl_2$ = 3 mg Hg pro Kilogramm) behandelt und 3 von ihnen ein Vierteljahr später reinokuliert — alle drei mit negativem Ergebnis.

Tabelle I.

Kaninchen Nr.	Befund vor der Behandlung	Zahl der Injektionen	Intervall zwischen den Injektionen in Tagen	Einzeldosis Substanz pro kg.	Einzeldosis Hg pro kg.	Klinische Wirkung
1178	Links kirschgroßer Scrotalpa., rechts haselnußgroßer Hodenpa.	1		0,012	0,006	Nach 2 Tagen unverändert. Nach 4 Tagen links stark zurückgegangen, rechts deutlich zurückgegangen
1172	Links haselnußgroßer Scrotalpa., rechts haselnußgroßer Hodenpa.	1		0,011	0,0055	Nach 4 Tagen Rückgang. Nach 7 Tagen links nur noch Kruste, rechts kleinstes Infiltrat
1140	Links walnußgroßer Scrotalpa., rechts haselnußgroßer Testal-Scrotalpa.	1		0,0075	0,00875	Vorübergehender Rückgang. Später starke Zunahme
1141	Links über walnußgroßer Scrotalpa., rechts über haselnußgroßer Testal-Scrotalpa.	1		0,007	0,0035	Geringer Rückgang
1135	Links über walnußgroßer Scrotalschanker, rechts haselnußgroßes Hodensyphilom	3	2	0,007	0,0035	2 Tage nach 3. Injektion Rückgang. 3 Wochen nach 3. Injektion beiderseitig abgeheilt
1165	Links kleinwalnußgroßer Scrotalpa., rechts bohnengroßer Scrotalpa.	3	2	0,007	0,0035	2 Tage nach 2. Injektion starker Rückgang. 10 Tage nach 3. Injektion abgeheilt
1171	Links haselnußgroßer Scrotalpa., rechts bohnengroßes Hodensyphilom	3	2	0,007	0,0035	2 Tage nach 1. Injektion geringer Rückgang. 2 Tage nach 3. Injektion starker Rückgang. 3 Wochen nach 3. Injektion beiderseitig abgeheilt. Nach 2 Monaten metastatische Keratitis
1144	Links halbwalnußgroßer Scrotalpa., rechts haselnußgroßer Testal-Scrotalpa.	6	2	0,004	0,002	2 Tage nach 5. Injektion noch unverändert. 2 Tage nach 6. Injektion deutlicher Rückgang. 1 Monat nach 6. Injektion links abgeheilt, rechts Restknötchen. 2 Monate nach 6. Injektion Restknötchen weg
1150	Links halbkirschgroßer Scrotalpa., rechts walnußgroßer Testal-Skrotalpa.	6	2	0,004	0,002	2 Tage nach 5. Injektion geringer Rückgang. 2 Tage nach 6. Injektion geringer Rückgang. 1 Monat nach 6. Injektion links abgeheilt, rechts Restknötchen. $1^1/_2$ Monat nach 6. Injektion Restknötchen weg
1168	Links walnußgroßer Scrotalpa., rechts kleinwalnußgroßer Testal-Scrotalpa.	6	2	0,004	0,002	2 Tage nach 3. Injektion leichter Rückgang. 2 Tage nach 5. Injektion starker Rückgang. 1 Woche nach der Behandlung wieder Zunahme
1160	Links bohnengroßer Scrotalpa., rechts bohnengroßer Testalpa.	6	2	0,004	0,002	Kein Rückgang. Nach Abschluß der Behandlung Zunahme
1205	Links haselnußgroßer Scrotalpa., rechts bohnengroßer Hodenpa.	6	2	0,004 (frisch gelöst)	0,002	2 Tage nach 3. Injekt. Rückgang. 3 Tage nach 6. Injektion fast abgeheilt. 1 Monat nach 6. Injektion abgeheilt.
1209	Links bohnengroßer Scrotalpa., rechts bohnengroßer Testalpa.	6	2	0,004 (frisch gelöst)	0,002	2 Tage nach 3. Injekt. Rückgang. 3 Tage nach 6. Injekt. fast abgeheilt. 2 Wochen nach 6. Injektion links abgeheilt, rechts Restknötchen. 1 Monat nach 6. Injektion Restknötchen weg. 4 Monate nach 6. Injektion links lokales Rezidiv

Cyarsal.

Wirkung auf die Spirochäten	Toxische Wirkung	Bemerkungen	Erfolg	Reinokulationen (Scrotum, Hoden, Auge)
Nach 2 Tagen vereinzelt unbewegliche Spirochäten. Nach 4 Tagen desgleichen	Akuter Cyanschock. Nach 4 Tagen † an Hg-Vergiftung		Vorzeitiger Tod	
Nach 2 Tagen vereinzelt unbewegliche Spirochäten, nach vier Tagen desgl. Nach 7 Tagen Sp. —		Nach 10 Tagen † an Kaninchenseuche	Genügend	
Spirochäten +			Unzureichend	
Spirochäten +	Urin o. B.	Nach 11 Tagen † an Coccidiose	Unzureichend	
Nach 1. Injektion Spirochäten +, 2 Tage nach 2. Injektion Spirochäten —	Albumen + (vorübergehend)	Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung Syphilome *etwas* zurückgegangen, Spirochäten +	Genügend	
2 Tage nach 8. Injektion Spirochäten — (vorher nicht nachgesehen)	Albumen +	Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung noch großer P. A.	Genügend	
2 Tage nach 8. Injektion Spirochäten — (vorher nicht nachgesehen)	Albumen —	Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung noch großer P. A.	Genügend	Negativ
Erst nach 5. Injektion Spirochäten —	Albumen —	Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung schon deutlicher Rückgang, Spirochäten +	Genügend (Klinisch: ?)	Negativ
Nach 8. Injektion Spirochäten +, nach 6. Injektion Spirochäten —		Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung schon deutlicher Rückgang, Spirochäten +	Genügend (Klinisch: ?)	Negativ
Spirochäten +			Unzureichend	Negativ
Spirochäten +	Albumen —		Unzureichend	
Spirochäten 8 Tage nach 6. Injektion — (vorher nicht nachgesehen)	Albumen —	Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung zwar etwas Rückgang, aber noch starker Befund	Genügend	Negativ
Spirochäten 8 Tage nach 6. Injektion — (vorher nicht nachgesehen)		Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung zwar etwas Rückgang, aber noch starker Befund	Genügend	

geringe Zahl der Novasurolversuche (2 Einzelversuche) auch an Zufälligkeiten denken ließe[1]).

Ebenso haben wir mit dem *Präparat von E. Scheitlin* nur einzelne orientierende Versuche unternommen. Hier führte die einmalige Injektion von 0,05 Substanz = 0,009 Hg pro Kilogramm (in Olivenöl suspendiert), die eine leichte, kurzdauernde Albuminurie hervorrief — die Wiederholung der Injektion nach 1 Woche wirkte bei 2 anderen Tieren letal —, und auch von der Hälfte dieser Dosis prompt zum Ziel.

Die Abheilung der Primärsyphilome unter der Einwirkung der Quecksilberpräparate erfolgte, wie auch *Kolle* betont hat, *meist langsamer* als beim Salvarsan: die Infiltrate waren häufig erst 1—3 Monate nach Bie ginn der Behandlung vollständig resorbiert, und zwar hielten sich beden doppelseitig geimpften Tieren die Restknötchen in den Hodensyphilomen oft etwas länger als in den Scrotalschankern. In einer Anzahl von Fällen jedoch ging die Abheilung *sehr prompt* vonstatten und vollzog sich ungefähr innerhalb eines halben Monats (vgl. Kan. 1165, 1189, 1196, 1215, 1216), ohne daß sich etwa eine Beziehung zwischen ursprünglicher Größe der Syphilome und Heildauer hätte feststellen lassen. *Reindurationen* haben wir in dieser Serie (ältere Primäraffekte) nach vollständiger Ausheilung und negativem Spirochätenbefund nur einmal (Kan. 1209), dagegen nach unvollständigem Rückgang ohne Spirochätenbeseitigung mehrfach beobachtet. Rezidive an anderen Körperstellen kamen gleichfalls nur bei einem Tiere vor (1171; metastatische Keratitis).

Der Einfluß der Behandlung auf die Spirochäten trat ebenfalls *nicht so akut* in Erscheinung wie beim Salvarsan; immerhin waren diese doch, analog den Untersuchungsergebnissen *Kolles* (s. Arch. f. Derm. **138**, S. 89), bei einer Anzahl von Fällen bereits wenige Tage nach Beginn der Behandlung, *zu einer Zeit, zu der noch deutliche Infiltrate bestanden, dauernd zum Verschwinden gebracht.*

12 von den behandelten Tieren haben wir lange Zeit — meist 9—10, mindestens 5—6 Monate — nach Abschluß der Behandlung *reinokuliert*, und zwar stets gleichzeitig *intraokular, intratestal und subscrotal*, in der gleichen Art wie nach Salvarsan (s. o.). Bei 10 Tieren verlief die Reinokulation negativ, bei einem (1216: 0,05 Präp. Scheitlin) trat nach 2 Monaten eine Impfkeratitis auf, bei einem anderen (1196) ebenfalls 2 Monate nach der Wiederimpfung und 14 Monate nach der ersten Impfung (die aber in den anderen Hoden erfolgt war) ein bohnengroßes spirochätenreiches Hodensyphilom von $1^1/_2$ monatigem Bestand mit regionärer Drüsenschwellung. Auffallenderweise handelte es sich hierbei

[1]) Wir haben inzwischen aber auch noch bei einem anderen (neuen) halbkomplexen Quecksilberpräparat mit einmaliger Injektion (von $^1/_2$ Dosis letalis) bessere Resultate erzielt als mit mehrfachen (dreimal $^1/_4$ Dosis letalis).

Sublimat, Kalomel.

Wirkung auf die Spirochäten	Toxische Wirkung	Bemerkungen	Erfolg	Reinokulationen (Scrotum, Hoden, Auge)
Nach 3 Tagen Spirochäten + (vereinzelt). Nach 5 Tagen Spirochäten beiderseits —	Schwere Nephrose. Nach 1 Jahr noch Albumen +		Genügend	positiv (Hoden)
Nach 3 Tagen Spirochäten + (vereinzelt). Nach 6 Tagen Spirochäten beiderseits —	„ „ Nach 5 Wochen Nekrose d. rechten Hinterpfote	Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung von 1198 noch starker Befund	Genügend	Negativ
Nach 4 Tagen Spiroch. rechts —, links +. Nach 7 Tagen Spirochäten beiderseits —	Albumen —	Nach 8 Tagen † an Kaninchenseuche	Genügend (?)	
2 Tage nach 3. Injektion Spirochäten +. 2 Tage nach 6. Injekt. Spirochäten — (zwischendurch nicht untersucht)	Albumen —	Kontrolltier vorzeitig eingegangen	Genügend	Negativ
2 Tage nach 3. Injektion Spirochäten +. 2 Tage nach 6. Injekt. Spirochäten — (zwischendurch nicht untersucht)	Albumen —	Kontrolltier vorzeitig eingegangen	Genügend	Negativ
2 Tage nach 2. Injektion Spirochäten +. 2 Tage nach 3. Injektion Spirochät. beiderseits —		Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung etwas Rückgang, aber noch starker Befund	Genügend	Negativ
2 Tage nach 3. Injektion Spirochäten +. 2 Tage nach 6. Injekt. Spirochäten beiderseitig —		Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung etwas Rückgang, aber noch starker Befund. Nach 6 Wochen † interkurrent	Genügend (?)	

Präparat Scheitlin.

Wirkung auf die Spirochäten	Toxische Wirkung	Bemerkungen	Erfolg	Reinokulationen (Scrotum, Hoden, Auge)
Nach 6 Tagen Spirochäten + Nach 11 Tagen Spirochäten —	Albumen —	Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung von 1198 noch stärkster Befund	Genügend	?
Links Spirochäten +	Albumen —		Unzureichend	
Nach 2 Tagen Spirochäten + Nach 4 Tagen Spirochäten —	Albumen + (vorübergehend). Nach 1 Jahr noch überlebend	Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung von 1216 noch stärkster Befund	Genügend	Positiv (Auge)
Nach 4 Tagen Spirochäten + Nach 9 Tagen Spirochäten —	Albumen —	Beim Kontrolltier am Schluß der Beobachtung von 1215 noch stärkster Befund	Genügend	Negativ

Im ganzen haben wir diese Gewebsschädigung bei 11 Kaninchen wahrgenommen, die sämtlich *Quecksilberinjektionen in die Hinterschenkel* erhalten hatten, niemals bei einem unbehandelten Tier oder nach Salvarsanbehandlung (vgl. *Klarenbeek*). Sie beschränkte sich in allen diesen Fällen auf einen oder beide Hinterfüße und nahmen bei 2 Tieren vom Fußrücken, sonst immer von den das Tuber calcanei bedeckenden Weichteilen der Fußsohle ihren Ausgang. Diese sind als Hauptbelastungsstellen des Körpers bei ihrer relativ zarten Beschaffenheit und ihrem Haarmangel besonders leicht Insulten zugänglich und weisen häufig auch schon bei normalen Tieren geringgradige Entzündungserscheinungen auf, jedoch niemals schwerere Veränderungen. An diesen Stellen bildeten sich 14 Tage bis 2 Monate nach Abschluß der Behandlung bald leichtere bald schwerere Nekrosen, die mitunter die Weichteile völlig zerstörten und den Calcaneus freilegten. Sie griffen teilweise mit der Zeit auch auf den Fußrücken über und konnten dann zu einer Bloßlegung und auch Abstoßung sämtlicher Metatarsi und Zehenknochen führen. Soweit die Tiere mit derartig hochgradigen Veränderungen nicht an der Quecksilbervergiftung eingingen, konnte auch noch in diesem Stadium eine Ausheilung (natürlich mit Defekt) stattfinden.

Wir haben die Erscheinungen *nur nach Sublimat* (0,68 bis 2,35 proz. Lösungen in destilliertem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung) *und dem neuen Scheitlinschen Präparat* (10- und 30 proz. Susp. in Olivenöl) dagegen nicht nach Kalomel (1,2 bis 4,1 proz. Susp. in Paraffin. liq.) und Cyarsal (2—4 proz. Lösung in Wasser) beobachtet. Sie traten sowohl nach einmaligen Injektionen hoher Dosen wie (vor allem) nach Serienbehandlung auf; bei schwächerer Dosierung nur bei einem Teil der Tiere, bei stärkerer unter Umständen durchweg. So erkrankten die Kaninchen, die wir mit 3 Injektionen von je 0,025 g Präparat Scheitlin (= je 0,0045 Hg) pro Kilogramm oder mit 4 Injektionen von je 0,002 Hg in Sublimat pro Kilogramm in 6 tägigen Abständen behandelt hatten, sämtlich, im ganzen 6 Kaninchen (3 + 3), an diesen Nekrosen. Meist handelte es sich um Tiere, die auch in anderer Richtung durch die Behandlung schwer geschädigt waren und zum beträchtlichen Teil nach mehreren Wochen an einer chronischen Quecksilberintoxikation eingingen.

Heller hat die Veränderungen auf Grund gleichzeitig vorhandener motorischer und in einem Fall auch sensibler Ausfallserscheinungen als „*trophische Störungen*" aufgefaßt, und zwar war er der Ansicht, daß eine *resorptive* Quecksilberwirkung vorläge, und daß es sich um ein der „Polyneuritis mercurialis" (*v. Leyden*) analoges Krankheitsbild handelte.

Auch wir haben Paresen an den befallenen Extremitäten beobachtet, während es uns bei den Sensibilitätsprüfungen nicht gelang, einwandfreie Resultate zu erhalten. Trotzdem denken auch wir in erster Reihe an „*trophische Störungen*" (im weitesten Sinne des Wortes), sind aber im Gegensatz zu *Heller* und in Übereinstimmung mit *Brauer* bei unseren Fällen davon überzeugt, daß eine *direkte Schädigung des Nervus ischiadicus* durch die Injektionsflüssigkeit vorgelegen hat. Denn erstens haben wir späterhin, als wir die Injektionen nur in *einen* Hinterschenkel vornahmen, auch *nur an diesem* Paresen und Nekrosen beobachtet, und zweitens traten nach Injektion in die Muskulatur des *Vorderbeins* die gleichen Erscheinungen bei 2 Tieren *an dieser Stelle* auf, nur waren die Hautveränderungen nicht so stark ausgebildet und diesmal an der Dorsalseite der Pfote lokalisiert. Endlich spricht auch dafür die Tatsache, daß diese Veränderungen noch nie nach intravenösen Hg-Injektionen, wie sie z. B. *Kolle* noch in letzter Zeit an einem großen Tiermaterial vorgenommen hat, beschrieben worden sind.

Warum gerade das Sublimat und nicht auch das Kalomel, das doch in der *Muskulatur* der Kaninchen stärkere Irritationen hervorruft, die *Nervensubstanz* in

dieser Weise anzugreifen vermag, bedarf noch weiterer Klärung. Jedenfalls dürfte der Umstand, daß das eine Präparat in wässeriger Lösung, das andere ungelöst und in Paraffin suspendiert injiziert wurde, kaum für die Frage entscheidend sein, da auch das in ungelöstem Zustand — allerdings in Olivenölsuspension — injizierte *Scheitlin*sche Präparat den Nerven zu schädigen vermochte. Eher könnte der *Löslichkeitsgrad* (und damit zugleich auch das Diffusionsvermögen) *im Gewebe* eine Bedeutung besitzen. Denn man kann wohl annehmen, daß das *Scheitlin*sche Präparat bei seiner leichten Löslichkeit in Kochsalz und Serum auch in der Muskulatur sehr schnell in Lösung übergeht. Daneben kommen aber sicherlich noch andere Faktoren in Betracht, da sonst wohl das Cyarsal, das als Derivat des Salicylquecksilbers vermutlich gleichfalls im Gewebssaft besonders gut löslich sein dürfte, dieselbe Wirkung besitzen würde; und zwar sind es vielleicht die *Hg-Ionen*, die hierbei eine bedeutende Rolle spielen. Denn es ist auffallend, daß unter unseren 4 Präparaten gerade den beiden die Wirkung zukommt, deren Lösungen im Reagensglase mit Schwefelammonium ausgiebig reagieren. Freilich ist dadurch immer noch nicht das gegensätzliche Verhalten von Sublimat und Kalomel zu *Muskulatur und Nervengewebe* erklärt.

Die nach intramuskulären Quecksilberinjektionen *beim Menschen* gelegentlich auftretenden sog. „*zosteriformen*" *Hautnekrosen* (*Saphier*) sind zu den vorliegenden Beobachtungen *kaum in Analogie* zu setzen — schon wegen ihres ganz akuten Auftretens und ihrer ausschließlichen Lokalisation in der Injektionsgegend (vgl. auch *Jadassohn*).

Es gelang *in allen Fällen*, durch die Behandlung *die nachweisbaren Spirochäten zu beseitigen und die Infiltrate zur Resorption zu bringen.* Dieser Effekt trat vielleicht teilweise ein wenig schneller ein als bei gleich behandelten älteren Primäreffekten, doch war der Unterschied sicher nicht erheblich. So wurden z. B. 5 Tiere mit initialen Schankern, ähnlich wie die oben angeführten Kaninchen 1188 und 1189 mit älteren Syphilomen, durch 5malige (dort 6malige) Injektionen von je 0,0035 Hg in Kalomel (pro Kilogramm) behandelt, ebenfalls mit dem Resultat, daß die Spirochäten nach der 5. Injektion verschwunden waren, während sie sich nach der 3. noch nachweisen ließen (dort nur nach der 3. und 6. Injektion untersucht), und daß die Infiltrate 1—3—4—5 Tage nach der 5. Injektion resorbiert waren. Andererseits gelang es z. B., durch eine einmalige Injektion von 0,0035 Hg in Sublimat pro Kilogramm, die klinischen Erscheinungen bis auf eine kleine Kruste sowie die Spirochäten bereits in einem Zeitraum von 3 Tagen zu beseitigen, also in diesem Falle etwas schneller als bei den obigen Versuchen (s. Kan. 1193 und 1196). Soviel ist zum mindesten sicher, daß die initialen Schanker *nicht schwerer* zu beeinflussen waren als ältere (vgl. *Castelli* sowie *White, Hill, Moore* und *Young*), und daß auch ihre Spirochäten *nicht langsamer* verschwanden, wie es *R. Müller* und *Groß* bei der Syphilis des Menschen unter Salvarsanbehandlung beobachtet hatten (von *Bruck* und *Sommer* sowie von *Frei* — in einigen orientierenden Untersuchungen — nicht bestätigt).

Bei 9 dieser früh behandelten Tiere führten wir etwa 5 Wochen nach Abschluß der Behandlung und stets genau *9 Wochen nach der Erstinfektion, damit also zu einer Zeit, zu der* nach den oben mitgeteilten Vorversuchen

unbehandelte Tiere bei unserem Virus bereits refraktär waren, subscrotale und intratestale Reinokulationen in die vorher nicht beimpfte Seite aus.

Abzüglich zweier vorzeitig eingegangener Tiere traten *ausnahmslos bei sämtlichen spezifische Erscheinungen am Reinokulationsort auf:* in 3 Fällen (davon 2 nach Kalomel und 1 nach Sublimat) Scrotal- und in den 4 weiteren (2 nach Kalomel und 2 nach Sublimat) sowie auch bei einem der ersten 3 Tiere neben der Scrotalläsion Testalsyphilome. Alle waren reich an Spirochäten und unterschieden sich auch in Größe und Persistenz nicht von Primärläsionen; von einem abortiven Verlauf oder andererseits einem besonders rapiden Wachstum (s. o. *Brown* und *Pearce*) war nichts wahrzunehmen. Die Inkubationszeit betrug bei den Scrotalläsionen 11, 13 und 40 Tage, bei den testalen 23, 29, 102 und 110 (!) Tage. Die scrotalen (sowie eine der testalen) Veränderungen waren von Drüsenschwellungen begleitet. In einem Falle (silbergraues Kaninchen; eigene Zucht, s. o.) bildeten sich 2 bzw. $2^1/_2$ Monate nach der Reinokulation Sekundärerscheinungen an Präputium und Nasenschleimhaut aus.

Nach diesem auffallenden Resultat erhob sich eine Reihe von Fragen:

1. Stellten die nach der Wiederimpfung aufgetretenen Syphilome überhaupt *echte Reinokulationsprodukte* dar, d. h. waren sie durch die neu hereingebrachten Spirochäten hervorgerufen, oder hatte die 2. Impfung nur den Anreiz für eine Entwicklung *körpereigener* Parasiten geboten?

2. Wenn echte Reinokulationsprodukte vorlagen, war dann das Ausbleiben der normalerweise auftretenden Gewebsumstimmung als *therapeutischer Effekt* aufzufassen oder nur als *Folge einer mit der Behandlung verbundenen Schädigung,* die eine hinreichende Entwicklung der Abwehrkräfte des Organismus verhindert hatte?

3. Falls ein therapeutischer Effekt bestand, handelte es sich *um eine Hemmung oder um eine Beseitigung der Infektion,* d. h. um *Super- oder Reinfektion?*

Um diese Fragen nach Möglichkeit zur Entscheidung zu bringen, haben wir zunächst einmal 3 einseitig scrotal geimpfte, unbehandelte Tiere vom Beginn des Primäraffekts an bis weit über die Zeit der Reinokulation hinaus mittels einer Methode, bei der ein therapeutischer Effekt auszuschließen war, aufs schwerste *in ihrem Allgemeinzustand geschädigt,* und zwar haben wir sie zu wiederholten Malen die ganze Nacht über auf das Operationsbrett aufgespannt, ein Verfahren, das die Tiere sehr stark herunterbrachte. Bei allen dreien verlief die *Reinokulation* 9 Wochen nach der Erstinfektion *erfolglos.* Als Nebenbefund sei erwähnt, daß bei 2 von ihnen später Sekundärerscheinungen auftraten.

Fernerhin haben wir 7 weitere gleichfalls einseitig unter die Scrotalhaut geimpfte Kaninchen im Initialstadium des Primäraffekts mit den

gleichen Kalomel- und Sublimatdosen wie die der 1. Versuchsreihe behandelt, haben sie aber *nicht reinokuliert*, sondern haben nur bei ihnen 9 Wochen nach der Erstimpfung *Gewebe vom normalen Kaninchen* (Samenstrang) unter die Scrotalhaut und in den Hoden der erstmalig nicht beimpften Seite implantiert.

Bei 6 von diesen 7 Tieren traten in der Folgezeit, 2—8 Monate nach Abschluß der Behandlung *Rezidive* auf: in 3 Fällen spirochätenreiche Reindurationen am Orte des 1. Schankers (9, 10 und 20 Wochen nach der Behandlung), von denen sich 2 zu großen (hasel- und walnußgroßen) und persistenten Schankern mit regionärer Drüsenschwellung entwickelten, ferner in diesen 3 und weiteren 2 Fällen — bei einem Tier bemerkenswerterweise gleichzeitig mit der Reinduration — syphilitische Infiltrate im Hoden bzw. Nebenhoden sowie bei 2 von ihnen späterhin noch Metastasen an anderen Stellen (Rhinitis, Papeln an den Augenlidern). Bei einem 6. bildete sich als erstes und einziges Zeichen der wiedererwachenden Infektion *8 Monate nach Abschluß der Behandlung* eine metastatische Keratitis aus und nur eins blieb erscheinungsfrei. *Demnach konnte bei diesen Tieren von einer Heilung nicht die Rede sein.*

Die Implantation des normalen Gewebes hatte in keinem Fall die Entwicklung eines Scrotalsyphiloms zur Folge und schien auch auf das Zustandekommen der Hodenrezidive keinen erheblichen Einfluß zu haben, da diese auf der implantierten Seite nicht wesentlich öfter als auf der anderen zur Ausbildung kamen (Verhältnis 3: 2).

Diese Beobachtungen gestatten unserer Meinung nach für die Reinokulationsreihe folgende Rückschlüsse: Die Syphilome, die im Anschluß an die Wiederimpfung nach Quecksilberbehandlung im Initialstadium aufgetreten waren, waren — zum allermindesten die Scrotalläsionen — *durch die neu eingebrachten Spirochäten hervorgerufen* und stellten *keine durch den Impfreiz provozierten Rezidive* dar. Diese Empfänglichkeit für Wiederimpfungen war *nicht auf ein Darniederliegen der Abwehrkräfte des Organismus* infolge der mit der Quecksilberbehandlung verbundenen Schädigung, sondern auf eine *antisyphilitische Wirkung des Quecksilbers* zu beziehen. *Eine Heilung hatte indessen nicht stattgefunden, sondern es handelte sich nur um eine Hemmung der Infektion* und der mit ihrer normalen Fortentwicklung verbundenen Immunisierung, die das Zustandekommen einer *Superinfektion* noch zu einer Zeit ermöglichte, zu der sie beim unbehandelten Tier nicht mehr angegangen wäre.

Obwohl die beiden Tierserien — die erste, die reinokuliert wurde, und die zweite, bei der die Reinokulation unterblieb, — die gleiche therapeutische Behandlung erfahren und auch im übrigen unter den gleichen Bedingungen gestanden hatten, war doch, wie bereits im einzelnen ausgeführt, der weitere *Verlauf der Erkrankung bei beiden ganz verschieden:* Während bei den nicht reinokulierten Tieren fast ausnahmslos späterhin lokale oder metastatische Rezidive auftraten, wurden bei den reinokulierten nur in einem Fall Sekundärerscheinungen beobachtet.

Dieser Unterschied läßt sich in folgender Weise erklären: Bei der ersten Serie wurde bereits wesentlich vor der Zeit, zu der das Auftreten der Rezidive zu erwarten war (nach den Erfahrungen der 2. Serie: frühestens 9—12 Wochen nach der Behandlung), die Reinokulation vorgenommen (5 Wochen nach der Behandlung). Infolgedessen dürften wohl in diesem Fall *die Reinokulationsschanker* inzwischen, bevor noch die Entwicklung der Rezidive hätte einsetzen können, die *Immunisierung des Gewebes* — für die vielleicht schon von der Erstinfektion ein gewisses Fundament bestand — *vollzogen* und dadurch die Rezidive verhindert haben.

Somit würde diesmal gerade das umgekehrte Verhältnis wie beim Reinokulationsversuch am unbehandelten Tier bestehen: Während sonst das Primärsyphilom oder, allgemeiner gesagt, die Erstinfektion die Entwicklung eines 2. Impfprodukts verhindert, würde hier das Reinokulationsprodukt das spätere Wiedermobilwerden der Erstinfektion hintanhalten.

Unsere Befunde finden ein gewisses *Analogon in einer Versuchsreihe von Brown und Pearce.*

Diese Autoren haben eine größere Anzahl mit ihrem sehr virulenten Nicholsstamm doppelseitig testal geimpfter Kaninchen 18 Tage nach der Infektion, zu einer Zeit, zu der sich die Primärläsionen bereits deutlich entwickelt hatten, mit je einer *subtherapeutischen* Dosis von Alt- oder Neosalvarsan behandelt. Wie sie bei einem Teil dieser Tiere, bei dem sie weitere Maßnahmen unterließen, feststellen konnten, genügte die Behandlung höchstens, die Syphilome vorübergehend zum Rückgang zu bringen, konnte aber das baldige und gehäufte Auftreten von Reindurationen und Rezidiven an anderen Stellen nicht verhindern.

6 Tage später nahmen sie bei einem anderen Teil dieser Tiere sowie bei einer Anzahl gleichzeitig geimpfter aber unbehandelter Kaninchen *Reinokulationen* am Präputium und an der Ohrbasis vor. Während bei letzteren die Reinokulation nur in einzelnen Fällen — 24 Tage nach der Erstimpfung! Bei unserem Stamm entwickelt sich die Resistenz gegen Wiederimpfungen, wie ausgeführt, wesentlich langsamer — zu sicher spezifischen, aber auch noch ungewöhnlich schwach ausgebildeten Granulomen führte, traten *bei den behandelten fast ausnahmslos typische Schanker* auf, die zum Teil allerdings einen auffallend rapiden Verlauf nahmen.

Die Behandlung mit subtherapeutischen Salvarsandosen hatte also in der Versuchsreihe von *Brown* und *Pearce* den Effekt gezeitigt, daß die Tiere, *ohne geheilt zu sein*, zu einer Zeit, zu der sie bei unbehindertem Verlauf der Infektion eine deutliche, wenn auch nicht völlige Resistenz hätten zeigen müssen, *für eine 2. Infektion noch voll empfänglich* waren, sogar zum Teil, wie sich die Autoren äußern, noch empfänglicher als normale.

Während bei diesem Versuch das Reinokulationsdatum sehr nahe am Infektions- sowie am Behandlungstermin lag (24 Tage nach der Infektion, 6 Tage nach der Behandlung), haben wir es bei unserer Serie gerade so weit hinausgeschoben, daß wir bei der Reinokulation der Zeit nach weder mit einer primären Empfänglichkeit zu rechnen brauchten (9 Wochen nach der Infektion; vgl. die obigen Vorversuche am unbehandelten Tier) noch mit der Möglichkeit, daß im Körper befindliche Reste des Therapeuticum einen Wachstumreiz auf die neu eingebrachten Spirochäten ausgeübt haben konnten (5 Wochen nach Abschluß der Behandlung).

Gleichwohl können wir wohl aus beiden Versuchen übereinstimmend den Schluß ziehen, *daß es bei der Kaninchensyphilis gelingt, durch unzureichende Behandlung im Frühstadium die Entwicklung der Gewebsresistenz gegen Wiederimpfungen zum Stocken zu bringen.*

Brown und *Pearce* gehen in den Folgerungen, die sie aus ihrem Versuch ziehen, noch einen Schritt weiter und behaupten, *bei bereits refraktären Tieren die ursprüngliche Empfänglichkeit wiederhergestellt zu haben.*

Unserer Meinung nach haben sie aber den Nachweis, daß die Tiere zu Beginn der Behandlung *bereits refraktär* waren, nicht einwandfrei erbracht.

Zu diesem Zwecke hätten sie unbehandelt belassene Tiere *an demselben Tage, an dem sie mit der Behandlung der übrigen begannen,* reinokulieren müssen. Statt dessen haben sie die Reinokulationen ihrer unbehandelten Kontrollen erst später, und zwar erst *zusammen mit den behandelten Tieren,* vorgenommen. Nur hatten sie von vornherein als Kontrolltiere diejenigen mit den *schwächsten* Hodenveränderungen und als Behandlungstiere die mit den stärksten ausgesucht und glaubten auf Grund dieser Auswahl annehmen zu können, „*daß der Infektionsstatus der unbehandelten Tiere zur Zeit der Reinokulation praktisch noch derselbe war wie der behandelten zur Zeit der Behandlung*".

Wir können bei dem augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse uns noch nicht darüber aussprechen, inwieweit, besonders bei einer Allgemeinerkrankung, wie sie die Kaninchensyphilis darstellt, die Ausbildung der Abwehrkräfte, vor allem unter natürlichen Bedingungen, d. h. bei Unterlassung jeder künstlichen Beeinflussung, von der Stärke der örtlichen Gewebsreaktion abhängt. Jedenfalls ist uns bei unseren Reinokulationsversuchen am unbehandelten Tier eine *Proportionalität zwischen Größe der ursprünglichen Impfläsion und Reinokulationsergebnis nicht aufgefallen.*

Ferner haben gerade *Brown* und *Pearce* darauf hingewiesen, daß schon sehr früh nach der Impfung eine Erkrankung der regionären Lymphdrüsen einsetzt, und daß sie gerade bei kleinen Schankern häufig — wenn auch nicht konstant — besonders hochgradig ist. Wenn das der Fall wäre — wir haben letzteres, wie erwähnt, an unserem Stamm nicht bestätigen können —, und wenn weiterhin *Eberson* recht hätte, der den *Lymphdrüsen* eine besondere Rolle bei der Entwicklung der Immunität zuspricht, könnte man auch geradezu umgekehrt an eine *stärkere Ausbildung der Abwehrkräfte bei kleineren Primäraffekten* denken.

Uns erscheinen also die Deduktionen von *Brown* und *Pearce* nicht genügend gestützt, um den fehlenden Kontrollversuch ersetzen zu können. Infolgedessen halten wir ihre Behauptung, daß es ihnen durch unzureichende Behandlung gelungen sei, eine bereits ausgebildete Immunität wieder zu beseitigen, *nicht für bewiesen,* wenn wir auch an sich die Möglichkeit eines derartigen Vorganges keineswegs bestreiten wollen.

Allerdings ist es uns bei unseren zahlreichen Reinokulationsversuchen an Tieren, die erst *bei gefestigter Immunität* mit Salvarsan oder Quecksilber behandelt worden waren, *nur ganz vereinzelt* gelungen, spezifische Gewebsreaktionen zu erzeugen, und auch in diesen Fällen blieb es zweifelhaft, ob es sich dabei nur um eine Rückdrängung der Infektion und Immunität durch das Therapeuticum oder nicht vielmehr um eine Heilung gehandelt hat bzw. evtl. auch um eine primär ungenügend entwickelte, nicht erst durch den therapeutischen Eingriff verminderte Resistenz (vgl. *Kolle, Ruppert* und *Möbus*).

Auf Grund ihres Versuchs und anderer Beobachtungen *lehnen Brown und Pearce, wie früher schon Uhlenhuth und Mulzer, das Reinokulationsverfahren als Methode zur Feststellung eines Heileffekts vollständig*

ab[1]). Sie betonen ferner, daß ebensowenig wie der positive Ausfall für eine Heilung, der negative, d. h. das Ausbleiben von Lokalerscheinungen, für ein Fortbestehen der ursprünglichen Erkrankung spricht, da auch schon bei Erstimpfungen, also bei sicher syphilisfreien Tieren, Krankheitsäußerungen an der Impfstelle trotz erwiesenen Angehens der Infektion ausbleiben können. Der Reinokulationsversuch stellt für sie infolgedessen mehr einen Index für die Fähigkeit des Organismus, Krankheitsmanifestationen zu erzeugen, als einen Maßstab zur Feststellung einer Infektion dar. Sie empfehlen statt dieser Methode *außer der klinischen Beobachtung ausschließlich das Verfahren der Organüberimpfung* auf gesunde Tiere, wie es schon *Neisser* bei seinen Versuchen am Affen *neben* der Reinokulation zur Prüfung des therapeutischen Erfolges im großen benutzt hat, und zwar halten sie die *oberflächlichen Lymphdrüsen*, die regionären und poplitealen, für das geeignetste Impfmaterial, da sie, wie bereits erwähnt, bei kranken Tieren die Parasiten in ihnen unbeschränkt lange Zeit nachweisen konnten.

Wir glauben, daß die Autoren mit der uneingeschränkten Ablehnung des Reinokulationsverfahrens als Methode zur Feststellung eines Behandlungseffekts *etwas zu weit* gehen.

Wenn wir zunächst einmal von der Frage der Heilung ganz absehen, so scheint uns nach dem Ergebnis unserer Vorversuche am unbehandelten Tier ein bestimmter Prozentsatz (nicht etwa ein einzelner Fall) positiver Reinokulationen, der beim behandelten Kaninchen nach Ablauf der beim unbehandelten Tier zur Immunisierung erforderlichen Zeit erzielt wird, zum mindesten zu beweisen, daß *diese Tiere infolge der Behandlung ihre ursprüngliche Empfänglichkeit beibehalten bzw. auch wiedererlangt haben.* Auf der anderen Seite besagt ein gewisser Prozentsatz negativer Reinokulationen (auch wiederum nicht der einzelne Fall), wenn man sich gleichzeitig durch Kontrollimpfungen normaler Tiere von der Virulenz des Impfmaterials überzeugt, unserer Meinung nach entgegen der von *Brown* und *Pearce, daß diese Empfänglichkeit verlorengegangen und trotz der Behandlung verloren geblieben ist,* allerdings *unter der Voraussetzung, daß man mit den üblichen Inokulationsmethoden und mit geeigneten Stämmen arbeitet.* Denn *Brown* und *Pearce* haben ein Angehen der Infektion ohne Primäraffekt bei normalen, *syphilisfreien* Tieren nur *unter ganz besonderen Bedingungen* beobachtet, und zwar dann, wenn sie das Impfmaterial in den unverletzten Präputialsack einbrachten, während sie bei der gewöhnlichen Art der Inokulation in

---

[1]) Bedenken in gleicher Richtung lassen auch die von *Buschke* und *Kroó* neuerdings am Mäuserecurrens erhobenen Befunde (positive Superinfektionen nach einer nicht sterilisierenden Salvarsanbehandlung) aufkommen, wenn auch, wie die Autoren selbst mehrfach betonen, die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die Syphilis übertragbar sind.

den Hoden oder unter das Scrotum, wie sie selbst schrieben, in 100% der Fälle Impfläsionen erzielten. Bei den analogen Befunden von *Plaut* und *Mulzer* haben wiederum *außergewöhnliche Stämme* vorgelegen (von Paralytikern), denen das Vermögen, die gewöhnlichen örtlichen Reaktionen hervorzurufen, vollständig abging; ähnlich bei *Arzt* und *Kerl*. Bei den übrigen Beobachtungen handelte es sich nur um *Ausnahmefälle* (*Igersheimer*, *Colombo*, *Uhlenhuth* und *Mulzer*, *Kolle* und *Ritz*, *Plaut* und *Mulzer*). Praktisch spielt jedenfalls bei Vermeidung derartiger außergewöhnlicher Bedingungen die Möglichkeit, daß das Ausbleiben eines Impfschankers auch einen primären Reaktionstypus darstellen könnte, im groß angelegten Versuch kaum eine Rolle.

Eine andere Frage ist die, ob wir aus dieser Feststellung, daß nach einer Behandlung die ursprüngliche Empfänglichkeit erhalten bzw. auf der anderen Seite erloschen geblieben ist, *irgendwelche praktische Folgerungen* ableiten können. Wie bereits oben auseinandergesetzt, könnte ein negativer Reinokulationsversuch (nach Spätbehandlung) auch durch ein — wenn auch durchaus unbewiesenes, so doch immerhin bei der Kaninchensyphilis bisher nicht unbedingt abzulehnendes — an die Heilung sich anschließendes Zwischenstadium echter Immunität bedingt sein. Andererseits kann, wie die vorliegenden Versuche von uns und von *Brown* und *Pearce* lehren, eine positive Reinokulation (nach Frühbehandlung) schon bei einer nur kurze Zeit anhaltenden und daher therapeutisch wenig besagenden Verzögerung der Infektion zustande kommen.

Schon für den ersten Fall hatten wir vorgeschlagen (s. o.), vor Ausführung der Reinokulation dieses — hypothetische — Zwischenstadium, so gut es geht, ablaufen zu lassen und *die Nachimpfung erst möglichst lange Zeit nach Abschluß der Behandlung vorzunehmen*. Für den 2. Fall gilt das gleiche. Denn wenn zwischen dem Abschluß der Behandlung und der Vornahme der Reinokulation ein Zeitraum von vielen Monaten bis zu mehreren Jahren liegt, dann besagt ein positives Ergebnis, daß es sich nicht nur um einen vorübergehenden, sondern *zum mindesten um einen anhaltenden Stillstand der Infektion* gehandelt hat, also um einen Zustand, der praktisch vielleicht einer Heilung nahekommen dürfte.

Außerdem besteht natürlich die Möglichkeit, in dieser Wartezeit bereits *auf Grund der klinischen Beobachtung*, wie sie ja zum chemo-therapeutischen Versuch gehört, je nach dem Auftreten oder Ausbleiben *sichtbarer* Rezidive, bereits eine Vorgruppierung vorzunehmen. So hat sich bei unseren Quecksilberversuchen im Frühstadium durch längeres Zuwarten das Mißlingen der Heilung ohne weiteres kundgegeben, ganz im Gegensatz zu den entsprechenden Salvarsanversuchen, bei denen wir Rezidive niemals beobachtet haben.

Allerdings ist durch das Hinausschieben der Reinokulation *auch noch nicht mit vollständiger Sicherheit gewährleistet*, daß ein negatives Ergebnis das Fortbestehen und ein positives das Erlöschen der Infektion

anzeigt, da theoretisch auf der einen Seite das hypothetische Stadium echter Immunität und auf der anderen das Stadium der ruhenden Infektion zeitlich nicht immer begrenzt zu sein brauchte. *Um eine sichere Gewähr zu haben*, müßte zuvor durch *Paralleluntersuchungen* mittels Reinokulation und Organüberimpfung überhaupt erst einmal der Beweis erbracht sein, daß Organe von ausgiebigst behandelten Kaninchen, bei denen die Nachimpfung negativ ausfällt, noch infektiös und solche von entsprechenden Tieren mit positiver Reinokulation — natürlich vor derselben — unschädlich sind, ein Beweis, wie er bisher höchstens für die Affensyphilis durch die Untersuchungen *Neissers* geliefert ist (s. o.).

Gerade die Methode von Brown und Pearce, die die oberflächlichen Lymphdrüsen als Testmaterial verwenden, wäre — vielleicht gleichzeitig mit der Verimpfung der Schankernarben — zu solchen Parallelversuchen insofern besonders geeignet, als sie eine bequeme operative Entnahme des Materials unter Erhaltung des Lebens und infolgedessen eine spätere Ausführung der Reinokulation am gleichen Tier gestattet.

Freilich wäre es zunächst erforderlich, *den eigenen Wert dieser Methode* an einem umfangreicheren Material und insbesondere auch an verschiedenen Stämmen noch näher zu prüfen; betonen doch die Autoren selbst, daß negative Resultate immer noch mit Vorsicht aufzunehmen sind.

Bis dahin scheint uns aber das Verfahren der Drüsenverimpfung auch für sich allein noch nicht geeignet, um an Stelle des Reinokulationsversuchs als zuverlässiger Maßstab für einen Heileffekt praktisch verwertet zu werden.

Es liegt nahe, unsere Befunde zur Frage der *Reinfectio humana* in Beziehung zu setzen, soweit überhaupt Analogieschlüsse vom Tier auf den Menschen statthaft sind. Wir haben beim Tier nach Frühbehandlung, *ohne daß eine Heilung erfolgt wäre*, zu einer Zeit, zu der normalerweise eine Resistenz gegen Wiederimpfungen hätte vorhanden sein müssen, *Superinfektionen* erzielt, die zum Teil *alle beim Tier möglichen Merkmale einer Erstinfektion* trugen: normale Inkubation, starke Entwicklung, lange Persistenz, regionäre Drüsenschwellung und reichlichen Spirochätengehalt.

Würden wir diese Beobachtungen auf den Menschen übertragen, so müßten wir sagen: Das Zustandekommen einer 2. Infektion *kürzere Zeit* nach Abschluß einer Frühbehandlung — und in der Tat soll sie sich im *ersten* Jahr nach der Infektion häufiger finden als später (*R. Müller, Benario*) — mit allen Merkmalen einer Erstinfektion liefere *an sich keinen Beweis für eine Heilung* der 1. Infektion, sondern es könnte sich ebensogut um *einen Stillstand oder Rückgang* derselben handeln. Liegt zwischen Abortivbehandlung und dem Auftreten des 2. Schankers *ein großes Zeitintervall*, so verlöre zwar die Annahme einer Superinfektion von vorn-

herein an *Wahrscheinlichkeit* (über die Bedeutung des Intervalls, allerdings zumeist für die Frage: Reinfectio oder Rezidiv?, s. *Fournier*, *Nobl*, *Stern*, *Oplatek*, *R. Müller*, *Schleicher*, *Hell*, *Gennerich* und *Zimmern* u. a.). Aber auch dann könnte man noch *nicht mit absoluter Sicherheit* die Möglichkeit ausschließen, daß die 1. Infektion die ganze Zeit über im Ruhezustand verharrt hat, wenn auch zweifellos bei der Syphilis des Menschen infolge ihrer stärkeren klinischen und serologischen Aktivität ein langes symptomloses Intervall nach einer Frühbehandlung mehr im Sinne einer Heilung spricht als beim Kaninchen.

Das Entstehen einer Reinokulationsläsion vom Typus des Primäraffekts mit Ausbildung aller Konsekutiva ist eben *an sich nur ein Beweis für das Fehlen einer ausreichenden Gewebsresistenz, aber nicht für das Freisein von Spirochäten* — eine Anschauung, die auch in der Literatur der menschlichen Syphilis, besonders im Hinblick auf die Beobachtungen bei Lues congenita, tertiärer aquirierter Lues und Tabes mehrfach, in jüngster Zeit noch von *W. Pick*, *Jacobi* und *Oltramare*, vertreten worden ist (weitere Literatur s. *Pick*). Trotzdem bleibt wohl die Möglichkeit bestehen, in vielen „Reinfektions"-Fällen *auf Grund der speziellen Vorgeschichte* (Behandlungsmaß, klinisch-serologisches Verhalten in der Zwischenzeit usw.) *im Verein mit den klinisch-statistischen Erfahrungen* (z. B. für das Salvarsan von *Gennerich*, *E. Hoffmann*, *Scholtz* u. a.) zu einem in praxi verwertbaren Urteil zu gelangen.

Überblicken wir nun nochmals die therapeutischen Erfolge, die wir bei der experimentellen Kaninchensyphilis mit Quecksilber erzielt haben, so ist es uns zwar *mit allen Präparaten gelungen, die Krankheitserscheinungen, auch ohne wesentliche Schädigung der Tiere und zum Teil auch dauerhaft, zu beseitigen, jedoch haben wir eine völlige Heilung, auch im Frühstadium, nicht zu erzielen vermocht. Aus diesem Tatbestand den Schluß zu ziehen, die Kaninchensyphilis sei durch Quecksilber überhaupt nicht heilbar, wäre verfehlt.* Denn erstens könnte dieses Ziel noch mit anderen Präparaten erreicht werden und zweitens vor allem *durch eine andere Behandlungsmethode.*

Es muß doch auffallen, daß es z. B. mit den bewährten anorganischen Präparaten wie Kalomel und Sublimat, die unbestreitbarerweise beim Menschen einen beschleunigten Rückgang der manifesten Symptome ohne Allgemeinschädigung bewirken können, beim Kaninchen bisher entweder überhaupt nicht oder erst bei toxischen Dosen gelungen war, den Primäraffekt zu beseitigen. Nach unseren Beobachtungen mit Kalomel und mit Cyarsal sieht es so aus, als ob der Modus procedendi teilweise dafür verantwortlich zu machen wäre, da wir hier *durch mehrfache Injektionen kleinerer Dosen* ohne nachweisbare Schädigung der Tiere zu dem Ziele gelangten, das durch einmalige Injektion großer Mengen gar nicht oder nur in Extremis zu erreichen war. Berücksichtigen

wir noch, daß *Neisser* durch zahlreiche, wie er sagt, „recht kleine“ Dosen von Sublimat oder Salicylquecksilber — die Höhe der Dosen gibt er nicht an — bei seinen Versuchen an niederen Affen eine syphilitische Infektion sogar vollständig zu *heilen* vermocht hat (Heilung konstatiert mittels Reinokulation und Organverimpfung), so erscheint es immer noch möglich, *auf diesem Wege auch die Infektion des Kaninchens mit allem Passagevirus trotz ihrer fraglos schwereren therapeutischen Beeinflußbarkeit vollständig zu beseitigen*. Nun hat *Neisser* immer noch Dosen verwandt, wie sie nach seinen Worten „beim Menschen nie und nimmer Anwendung finden können“. Aber vielleicht müßte man den Weg, den *Neisser* schon erfolgreich begonnen hat, noch weiter ausbauen und die Behandlung der Tiere *noch mehr* in die Länge ziehen, d. h. *sehr langdauernde schonende Kuren* vornehmen, wenn man zu einer *Heilung auch unter erträglichen Bedingungen* experimentell gelangen will.

V. Zur Pathologie und Therapie der spontanen Kaninchenspirochätose.

Das Krankheitsbild der spontanen Kaninchenspirochätose ist von einer großen Zahl von Autoren, besonders in den letzten Jahren, eingehend studiert worden. Die meisten von ihnen nehmen an, daß es sich um eine *Allgemeininfektion* handelt, oder wenigstens, daß mitunter eine Durchseuchung des Körpers stattfindet. Nur *Levaditi* und seine Mitarbeiter halten die Erkrankung für ausschließlich lokal.

Zur Frage der Identität mit der menschlichen Syphilis sind eine Reihe von Beiträgen geliefert worden, die es in ihrer Gesamtheit als so gut wie sicher erscheinen lassen, daß die Kaninchenspirochätose eine *Krankheit sui generis* darstellt. Abgesehen von gewissen morphologischen oder färberischen Unterschieden zwischen den Erregern (*Jacobsthal, Noguchi; Kolle, Ruppert* und *Möbus, Lennhoff*) sowie von Unterschieden im klinischen (*Kolle*) oder histologischen (*Jacobsthal, Ruppert, Noguchi, Levaditi-Marie-Isaicu*) Bilde der Krankheitsprodukte hat man feststellen können, daß die Spirochaeta cuniculi *weder auf den Menschen* (*Levaditi-Marie-Nicolau*) *noch auf niedere Affen* übertragbar ist (*Arzt* und *Kerl, Levaditi-Marie-Nicolau, Noguchi*). Ferner wurde hervorgehoben, daß man die Erkrankung auch in Gegenden antrifft, in denen nie mit experimenteller Syphilis gearbeitet worden ist (*Arzt*), oder bei rassereinen Zuchttieren sicherer Provenienz (*Schereschewsky*), ein Beweismittel, das aber die Möglichkeit eines zufälligen Übergangs vom Menschen aufs Tier (*Lersey, Dosquet* und *Kuczynski*) nicht ausschließen läßt.

Besondere Verdienste um die Klärung der Frage haben sich *Kolle* und seine Mitarbeiter erworben. Sie haben in größeren Versuchsreihen festgestellt, daß bei „*Kreuzimpfungen*“ syphilitische Tiere durch Sp. cuniculi und umgekehrt Tiere mit Spirochätose durch Sp. pallida fast ausnahmslos infizierbar waren, während in den korrespondierenden Kontrollversuchen die Infektionen ausblieben. *Klarenbeek* hielt eine Ergänzung der Kontrollversuche noch in der Richtung für notwendig, daß syphilitische Tiere nicht nur mit dem homologen Virus, sondern auch mit heterologen Pallidastämmen nachgeimpft würden (vgl. oben *Marie* und *Levaditi, Fournier* und *Schwartz, Brown* und *Pearce*), und teilte außerdem mit, daß ihm bei der Kaninchenspirochätose Superinfektionen (mit Sp. cuniculi) gelungen wären, ein Befund, den auch *Schereschewsky* und *Worms* erhoben haben.

Weiterhin hat *Kolle* gefunden, daß Tiere mit spontaner Spirochätose nach Verabreichung großer Dosen von Silbersalvarsan im Gegensatz zu syphilitischen Tieren *von neuem infizierbar* sind (siehe aber *Klarenbeek* und *Schereschewsky*), daß

dagegen umgekehrt die lokalen Veränderungen bei der Spirochätose erst *durch viel höhere Dosen* als bei der Impfsyphilis zu beseitigen sind, ein Befund, der, wie *Kolle* es vorschlägt, zur Differenzierung der Spirochätenarten geeignet erscheint, wenn er sich bei einer Anzahl *verschiedener* Stämme beider Gattungen bestätigt. Inzwischen hat bereits *Uhlenhuth* über den gleichen Befund berichtet, und auch wir konnten, wie erwähnt, wenigstens feststellen, daß sich unser Pallidastamm dem Silbersalvarsan gegenüber ungefähr ebenso verhielt wie der Truffistamm (s. o.).

Dieses reziproke Verhalten zwischen lokaler (Spirochätenabtötung) und allgemeiner (Reinokulabilität) Beeinflußbarkeit beider Infektionen könnte neben der praktischen auch eine gewisse theoretische Bedeutung in chemo-therapeutischer bzw. immunobiologischer Richtung besitzen.

Außer *Kolle* haben sich noch *Uhlenhuth, Klarenbeek, Noguchi* sowie *Levaditi* mit der Wirkung des Salvarsans auf die Kaninchenspirochätose beschäftigt. *Über die Wirkung des Quecksilbers* hat bisher nur *Schereschewsky* Näheres berichtet, und zwar hat er mitgeteilt, daß es ihm mit 0,02 Hg. salicyl. pro Kilogramm bei unbehandelten Tieren gelungen sei, die Spirochäten zum Verschwinden zu bringen und die Resistenz gegen Wiederimpfungen zu beseitigen, während einige wenige Tiere, die mit ungenügenden Hg-Dosen vorbehandelt waren, nicht ausheilten.

Wir haben bisher Tiere mit Kaninchenspirochätose aus 3 verschiedenen Quellen, zweimal aus der Umgebung von Breslau und einmal aus einer oberschlesischen Zucht, bezogen. Einen von diesen Stämmen, der uns von *F. Rosenthal* aus der hiesigen medizinischen Klinik gütigst überlassen war, und der eine *besondere Neigung zu Sekundärmanifestationen* aufwies, haben wir mittels der Scarificationsmethode mit reizserumhaltigen Glascapillaren (*Schereschewsky* und *Worms*) fortgeimpft.

1. Zur Pathologie.

Die Impfungen waren *so gut wie ausnahmslos erfolgreich* (unter 25 Tieren 1 Versager), und zwar gingen sie an Anus, Vulva, Präputium regelmäßig, am Scrotum fast immer (hier oberflächliche, schuppende, mitunter auch leicht krustöse Herde), am Lippenrot und an der Rückenhaut nicht ganz so häufig an. Die Inkubationszeit betrug bei Impfungen an Genitalien und Anus 2—5, meist 3—4 Wochen, an den Lippen gelegentlich etwas mehr. Die Affektionen hielten sich mindestens 5 Monate, meist längere Zeit bis zu einem Jahr. Rezidive nach völliger Abheilung oder erneutes Aufflammen nach starkem Rückgang kamen öfter zur Beobachtung.

Eine Anschwellung der *Leistendrüsen* konnten wir im Gegensatz zu anderen Autoren und in Übereinstimmung mit *Arzt* und *Kerl*, die auch schon Spirochäten in ihnen gefunden hatten, *bei 4 Kaninchen mit besonders stark entwickelten genitalen Primärläsionen* feststellen und haben auch in einem dieser Fälle die *Infektiosität der Drüsen durch den Tierversuch nachgewiesen*, der trotz negativen mikroskopischen Befundes im Drüsensaft bei 3 von 4 mit diesem Material geimpften Tieren positiv ausfiel.

Sekundärerscheinungen, die gewöhnlich etwa 4 Monate nach der Infektion auftraten, meist gleichfalls sehr hartnäckig waren, und ebenso

wie die Primäraffekte mitunter starke Intensitätsschwankungen zeigten, haben wir bei einer großen Zahl der Tiere beobachtet, und zwar, abgesehen von den häufig auftretenden Papeln an den Lippen, die von anderer Seite (*Scherescheweky* und *Worms*) als Superinfektionsprodukte aufgefaßt wurden, vor allem *spezifische Rhinitiden* — Spirochäten im Geschabsel von der Nasenschleimhaut, nicht im Nasensekret —, wie sie auch *Ruppert* beschrieben hat, teils mit, teils ohne Beteiligung der Conjunctiven (vgl. oben Rhinitis spec. bei Impfsyphilis). Ferner kamen *Papeln* an Extremitäten, Ohren, Naseneingang, Augenlidern und besonders Augenwinkeln vor. Im Anschluß an eine Papel am Augenwinkel trat eine *Keratitis mit Pannusbildung* und Conjunctivitis auf (massenhaft Spirochäten im Pannus, keine im Kammerwasser), die — ähnlich wie Papeln am Naseneingang im Anschluß an eine Rhinitis — vielleicht nur eine Kontaktinfektion und keine metastatische Erkrankung darstellte. Bei 2 von 8 untersuchten Tieren — beide mit manifesten sekundären Erscheinungen behaftet — konnten wir auch mittels der Methode von *Plaut* und *Mulzer* eine *pathologische Zusammensetzung des Liquor* nachweisen (12 bzw. 8 Lymphocyten mit schwach, aber deutlich positiver *Nonne*scher Reaktion). Nach diesen Befunden bestand kein Zweifel, *daß jedenfalls unser Stamm, zum mindesten bei einem erheblichen Teil der Tiere, zu einer Allgemeinerkrankung führte.*

Positive *Superinfektionen*, wie sie *Klarenbeek* sowie *Scherescheweky* und *Worms* beobachtet haben, würden somit weniger gegen eine Allgemeininfektion als dafür sprechen, daß bei der Kaninchenspirochätose die Immunitätsverhältnisse andere sind als bei der Impfsyphilis. Außerdem liegt es im Hinblick auf den gegensätzlichen Befund von *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus* nahe, anzunehmen, daß vielleicht ähnlich wie bei der Impfsyphilis der Ausfall der Reinokulation von dem Zeitpunkt, zu dem sie vorgenommen wird, abhängig ist. Bei uns ist sie in 3 Fällen nach Abheilung der Krankheitserscheinungen ebenso wie bei *Kolle negativ* verlaufen. Dagegen konnten auch wir *in allen Fällen an syphilitischen Tieren* (9 Kaninchen: 1 mit bestehendem Primäraffekt, 2 mit metastatischer Keratitis, 6 in der Spätlatenz) bei Nachimpfungen mit Spirochaeta cuniculi positive Resultate erzielen, die in der Beschaffenheit der lokalen Veränderungen denen bei syphilisfreien Tieren glichen, jedoch bisher in keinem Fall zu wahrnehmbaren hämatogenen Metastasen geführt haben.

2. *Zur Therapie.*

Eine Anzahl von Kaninchen, die mit diesem Stamm infiziert waren, haben wir bei voll ausgebildeten Primärerscheinungen, meist 4 Monate nach der Infektion, *mit den gleichen Quecksilberpräparaten wie unsere syphilitischen Tiere behandelt,* und zwar mit Cyarsal, Sublimat und Kalomel. *Bei Cyarsal und Kalomel* haben wir auch *genau die gleiche*

Behandlungsmethode (Dosen, Zahl der Injektionen, Intervalle) angewandt, nur bei Sublimat haben wir sie etwas modifiziert.

Was zunächst den Einfluß der Behandlung auf die *Krankheitsmanifestationen* und die in ihnen nachweisbaren *Spirochäten* anlangt, so haben wir *weder beim Cyarsal noch beim Kalomel einen Unterschied gegenüber der Impfsyphilis*, wie ihn *Kolle* an seinen Stämmen bei Behandlung mit *Silbersalvarsan* in der Richtung einer schwereren Beeinflußbarkeit konstatiert hatte, feststellen können. Bei 2 Tieren, die mit 3 intramuskulären Injektionen von je 0,007 Cyarsal = 0,0035 Hg pro Kilogramm in 2tägigen Abständen behandelt wurden, waren die Spirochäten nach der 2. bzw. 3. Injektion verschwunden (vgl. oben bei Impfsyphilis). Ebenso waren sie bei 3 Tieren, die 6 Injektionen von je 0,004 Kalomel = 0,0035 Hg pro Kilogramm wiederum in 2tägigen Zwischenräumen erhielten, nach 3 Injektionen noch vorhanden, nach der 6. beseitigt, genau so wie beim syphilitischen Tier. Die Efflorescenzen heilten in beiden Reihen sogar eher etwas schneller ab als bei den entsprechenden Versuchen am syphilitischen Kaninchen. *Nur beim Sublimat* erwies sich eine Dosis von 0,002 pro Kilogramm, die im älteren syphilitischen Primäraffekt die Spirochäten zum Verschwinden gebracht hatte (aber nur ein einzelner Versuch! s. Kan. 1195), bei Spirochätosetieren als unzureichend. Wir haben daraufhin die gleichen Injektionen in 6tägigen Abständen noch 3- und 4mal wiederholt, bis schwere Intoxikationserscheinungen (Nekrosen s. o.) die Weiterbehandlung verhinderten; aber auch dadurch gelang es nur in einem Fall, die Spirochäten zu beseitigen, während bei den beiden anderen entsprechend einem vorübergehenden Rückgang der Efflorescenzen nur eine Verminderung der Zahl eintrat (ebenso wie bei einem 4. Tier, das mit einem Rezidiv nach früherer Hg-Kur der gleichen Sublimatbehandlung unterzogen worden war).

Die Beobachtung des weiteren Verlaufs der Infektion wurde bei diesen 4 Tieren durch den vorzeitigen Tod an Quecksilbervergiftung (1 Woche bis 2 Monate nach Abschluß der Behandlung) verhindert. Bei den beiden Cyarsaltieren traten 2 bzw. 7 (!) Monate nach der Behandlung lokale Rezidive, bei einem späterhin noch Sekundärerscheinungen auf. Die *3 Kalomeltiere haben wir 1 Monat nach Abschluß der Behandlung erfolgreich reinokuliert.* Jedoch können wir ebenso wie bei der Impfsyphilis dieses Ergebnis *weder als Beweis für eine Heilung noch,* bei der Kürze des Intervalls zwischen Behandlung und Reinokulation und zugleich im Hinblick auf die Spätrezidive nach Cyarsal, *als Beweis für einen praktisch ins Gewicht fallenden therapeutischen Effekt* auffassen, zumal auch beim normalen Verlauf der Kaninchenspirochätose die Frage der Gewebsresistenz gegen Wiederimpfungen noch nicht endgültig entschieden zu sein scheint (vgl. oben *Klarenbeek*, *Chereschewsky* und *Worms*).

VI. Versuche am syphilitischen Kaninchen zur Erklärung der Wirkungsweise des Quecksilbers und Salvarsans.

Bevor wir auf eigene Versuche näher eingehen, sei vorerst kurz *der gegenwärtige Stand der Frage nach der Wirkungsweise der Antisyphilitica, insbesondere des Quecksilbers,* das uns auch hier vor allem beschäftigen soll, erörtert.

Es stehen sich beim Quecksilber zur Zeit *in der Hauptsache 2 Anschauungen* gegenüber: auf der einen Seite *F. Lesser* (*Stejskal, Kyrle* u. a.), der die These verficht, das Quecksilber wirke überhaupt nicht auf den Erreger, sondern *beseitige nur die Krankheitssymptome*; auf der anderen Seite die überwiegende Mehrzahl der Autoren, die die Meinung vertritt, daß es *neben der symptomatischen Wirkung auch eine antiparasitäre* besitze, aber *ausschließlich durch Steigerung der Abwehrtätigkeit* des Organismus bzw. Verschlechterung der Lebensbedingungen für die Parasiten, nicht dagegen durch chemische Beeinflussung im Sinne einer Abtötung oder Entwicklungshemmung. Während *Lesser* dieser Anschauung einen gewissen inneren Widersinn zum Vorwurf macht, der darin besteht, daß das Quecksilber gleichzeitig einerseits die Krankheitsprodukte, d. h. nach der üblichen teleologischen Betrachtungsweise den sichtbaren Ausdruck der Körperabwehr, beseitigen und andererseits die Abwehrtätigkeit steigern soll, betont *Bergel* den Widerspruch zwischen der *Lesser*schen Anschauung und den tatsächlichen Befunden — Vernichtung der Abwehrkräfte durch das Hg und trotzdem Abnahme der Spirochätenzahl statt Zunahme — und sucht in Durchführung seiner Lymphocytenhypothese Theorie und Wirklichkeit durch die Annahme in Einklang zu bringen, daß das Quecksilber durch Zerstörung des Lymphocyten-Schutzwalls „Lipasen“ frei mache, die ihrerseits wieder imstande seien, die „lipoiden“ Spirochäten, allerdings nur unvollkommen, abzutöten.

Nur von der Möglichkeit, daß das Quecksilber eine *direkte Einwirkung* auf die Lebenstätigkeit der Parasiten ausüben könnte, ist es zur Zeit recht still geworden. Einzig und allein *Neufeld* mit seinen Mitarbeitern *Schiemann* und *Reinhardt* räumt der Substanz selbst neben den natürlichen Schutzkräften einen größeren Einfluß ein und nimmt entschieden gegen die Versuche Stellung, von fließenden Übergängen zwischen Chemotherapie und unspezifischer Reiztherapie zu sprechen, die seiner Auffassung nach in striktem Gegensatz stünden. Er betont, daß bei seinen Wunddesinfektionsversuchen örtliche Reizwirkung und Erfolg keineswegs parallel gingen, und daß z. B. gerade das Sublimat, das er mit verhältnismäßig gutem Erfolg angewandt hat, in der Regel überhaupt keine deutliche Reaktion hervorrief (— also ähnliche Verhältnisse wie bei der resorptiven Quecksilberbehandlung der Syphilis, bei der trotz guter Beeinflussung der Krankheitsherde in der großen

Mehrzahl der Fälle fokale Reizwirkungen nicht wahrzunehmen sind). Außer *Neufeld* ließ nur noch *Schuhmacher* der direkten Quecksilberwirkung bis vor kurzem ein freilich sehr bescheidenes Plätzchen, das er ihm aber neuerdings auch noch streitig macht.

Um zunächst zu der Auffassung *Lessers* Stellung zu nehmen, so scheint uns durch die Versuche *Neissers* an Affen — allerdings experimentell bisher *nur* durch diese — einwandfrei erwiesen zu sein, daß *eine syphilitische Infektion überhaupt durch Quecksilber heilbar* ist; nur steht zur Zeit der experimentelle Beweis dafür noch aus, ob man sie auch durch erträgliche Dosen und unter schwereren Bedingungen (altes Passage-Kaninchenvirus) beseitigen kann (s. o.). Vom klinischen Standpunkt aus auf diese Frage näher einzugehen, würde den Rahmen unserer Ausführungen weit überschreiten; hier sei auf die Erwiderungen von *Blaschko*, *O. Rosenthal*, *Heller* und *Pinkus* verwiesen.

Wenn wir uns nun der Frage nach der direkten Wirkung des Quecksilbers auf die Spirochäten zuwenden, so scheint uns die Sicherheit, mit der eine derartige Möglichkeit ausgeschlossen wird, durch das vorhandene Tatsachenmaterial *nicht gerechtfertigt* zu sein.

Eine gewichtige Rolle spielen unter den Gegengründen die neueren Beobachtungen von *Döhring* und *Stejskal* sowie analoge älterer Autoren, daß die Spirochäten aus den syphilitischen Efflorescenzen bei Quecksilberbehandlung *parallel mit deren Abheilung* verschwänden. Wir selbst haben uns in einer großen Zahl von Untersuchungen, über die wir demnächst berichten werden, mit der gleichen Frage beschäftigt und sind dabei gleichfalls zu dem Resultat gekommen, daß die Spirochäten bei Quecksilber viel später als bei Salvarsanbehandlung mittels der angewandten Untersuchungsmethoden (Grundpunktion, Untersuchungen nach Salvarsanprovokation) nicht mehr nachzuweisen waren, daß sie aber doch mitunter bereits *vor* dem vollständigen Rückgang der Efflorescenzen nicht mehr gefunden wurden, wenn auch immer noch später als nach Salvarsan und erst nach Epithelisierung der Läsionen. Ähnliche Befunde kann man übrigens auch in den Versuchsprotokollen von *Döhring* feststellen. Ebenso — und noch auffälliger — sind sie uns (s. o. Tab.) und auch *Kolle* bei den tierexperimentellen Versuchen begegnet (s. o.).

Aber nehmen wir selbst an, die Spirochäten verschwänden (d. h. wären nicht mehr nachweisbar) unter der Einwirkung des Quecksilbers tatsächlich regelmäßig erst mit der Abheilung der Efflorescenzen! Ist denn damit der Beweis erbracht, daß die Wirkung des Quecksilbers *primär* am Gewebe oder erst durch Vermittlung von Antikörpern an den Spirochäten einsetzt, aber nicht direkt? Uns scheint durch diese Beobachtungen *der Gegenbeweis gegen eine direkte antiparasitäre Wirkung nicht erbracht*, sondern nur erwiesen zu sein, daß die Wirkung des Quecksilbers *anders* als die des Salvarsans verläuft.

Jeder, der Untersuchungen über die Einwirkung verschiedenartiger chemischer Substanzen auf Mikroorganismen im Reagensglase anstellt, wird finden, daß *auch im eigentlichen Desinfektionsversuch die verschiedensten Arten der direkten Beeinflussung* vorkommen. So hört z. B. bei der einen Substanz im Reihenversuch mit abnehmender Konzentration die Wirkung verhältnismäßig plötzlich auf, bei der anderen dagegen sehr allmählich (Verschiedenheit der „Wirkungskurven“ *Frei*, vgl. auch *Reichel*). So ist ferner der Einfluß der Einwirkungszeit das eine Mal verhältnismäßig gering, das andere Mal verhältnismäßig stark (vergl. z. B. *Neufeld* und *Karlbaum*, *Schiemann* und *Ishiwara*). Und ebenso wie die *verschiedensten Arten* der direkten Einwirkung kann man natürlich auch im Reagensglas die *verschiedensten Stärken* zur Anschauung bringen. Man hat es in der Hand, das eine Mal sämtliche Bakterien einer einheitlichen Kulturabschwemmung in kürzester Zeit abzutöten, das andere Mal zunächst nur den weniger resistenten Teil und erst allmählich den resistenteren, das 3. Mal ausschließlich und auch erst nach längerer Zeit die weniger widerstandsfähigen Individuen. *Eine Einwirkung kann also so geringgradig sein und so langsam verlaufen wie möglich, sie kann immer noch durch direkte chemische Einflüsse bedingt sein.*

Wenn auch *die Vorgänge bei der „inneren Desinfektion“* insofern nicht unmittelbar mit diesen Reagensglasversuchen — auch nicht mit Versuchen über Entwicklungshemmung — vergleichbar sind, als hier einerseits die Mikroorganismen unter ihren natürlichen Bedingungen stehen, und andererseits die Desinfektionsmittel im Körper Wandlungen und Konzentrationsveränderungen unterworfen sind, so treffen doch die wesentlichsten Grundbedingungen zu: auf der einen Seite, um zur Syphilis zurückzukehren, Spirochäten der verschiedensten Resistenzstufen (bei ein und demselben Träger; vgl. *Frei*), auf der anderen irgendwelche — durch die Körperstoffe bestimmte und uns bloß in ihrer Zusammensetzung noch nicht mit Sicherheit bekannte — Quecksilberverbindungen (vgl. die neuen Anschauungen *Schumachers*). Gewiß stehen sie nur in einer durchschnittlich verhältnismäßig schwachen Konzentration im Körper zur Verfügung (vgl. *Lomholt*), aber erstens wirken sie dafür bei den üblichen Kuren *wochen- nud monatelang* hintereinander ein, und zweitens kommt noch für die in den Krankheitsherden befindlichen Spirochäten eine *Erhöhung der Konzentration* in Frage (*Finger*, *Oppenheim*). Außerdem lehren die Erfahrungen, mit den sog. oligodynamischen Wirkungen, auch der Quecksilbersalze, (Lit. s. *Saxl*), wie *geringe Mengen* unter Umständen zur Auslösung eines antibakteriellen Effekts ausreichen. *Also ebensowenig kann die Frage der Konzentration wie die Tatsache, daß der Einfluß der Quecksilberbehandlung auf die Spirochäten nicht hochgradig ist, auch wenn dieser noch so unzu-*

reichend wäre, die Möglichkeit einer direkten Einwirkung ausschließen. Auch der Umstand, daß, abgesehen von der Reaktionsgeschwindigkeit ein deutlicher Unterschied zwischen dem spontanen und dem durch Hg bewirkten Rückgang der Syphilome sowie ihrer Spirochäten nicht zu bestehen scheint, spricht keineswegs gegen einen direkten Prozeß zwischen Parasiten und Chemikale, wenn wir mit *Paul*, *Birstein* und *Reuß* den Desinfektionsvorgang als Beschleunigung einer bereits vorhandenen Abtötungsreaktion auffassen — eine Beschleunigung, die eben, wie gesagt, ganz verschieden groß sein kann.

Man hat sich weiterhin bekanntlich eifrig darum bemüht, Beweise für eine *Leistungssteigerung des Körpers unter dem Einfluß des Quecksilbers* zu erbringen, und hat sowohl eine Hyperleukocytose wie eine Zunahme verschiedenartiger Antikörper (nach einer anfänglichen negativen Phase, die sich aber bei der antisyphilitischen Quecksilbertherapie am Menschen oder am Tier klinisch nicht bemerkbar macht, wenn man nicht etwa die *Herxheimer*sche Reaktion hierher rechnen will) feststellen können. Gewiß ist dadurch bewiesen, daß das Quecksilber in dieser Richtung eine Wirkung wie unzählige andere Substanzen entfaltet. Aber solange man nicht festgestellt hat, daß *Stoffe, denen nur eine leistungssteigernde und sicher keine direkte chemische Wirkung zukommt*, z. B. reine Proteinkörper, *einen dem Quecksilber vergleichbaren Einfluß* ausüben, schwebt die Annahme, daß es sich dabei nicht um eine *Nebenwirkung* handelt, noch in der Luft. Bisher hat sich jedenfalls herausgestellt, daß Substanzen wie Methylenblau (Affenversuche von *Neisser*), Milch (Beobachtungen von *Kyrle*, *Stejskal*), Deuteroalbumose (Versuche von *Seiffert* am Kaninchenschanker) trotz Leistungssteigerung (bei Methylenblau s. *Fürst*) *für sich allein wirkungslos* waren. Nur *Stern* hat bei der Nucleinsäure einen rascheren Rückgang der luetischen Erscheinungen als bei spontaner Abheilung beobachtet, doch steht noch dahin, ob die Stärke der Wirkung mit der des Quecksilbers überhaupt auf eine Stufe zu stellen ist[1]). Die „provokatorische Wirkung" des Traubenzuckers auf die Spirochäten, die *Steinberg* gefunden hat und mit der „kleiner Salvarsangaben" vergleicht, könnte, ganz abgesehen davon, daß sie *Jaffé* und ich in gemeinsamen demnächst zu veröffentlichenden Untersuchungen nicht bestätigen konnten, evtl. auch auf eine Zunahme des Zuckergehalts des Gewebes (s. *Gänsslen*), d. h. auf Nährbodenverbesserung zu beziehen sein.

So ließen sich *gegen jeden der Gründe*, die dafür ins Feld geführt werden, daß das Quecksilber keine direkte Wirkung auf die Spirochäten, sondern entweder überhaupt nur eine symptomatische oder nur eine indirekte besitzen könne, auch wiederum *irgendwelche Gegengründe*

[1]) Vgl. auch die vereinzelten, neuerdings mitgeteilten Beobachtungen von *Dehio* mit Peptonlösungen.

anführen: Gegen die Reagensglasversuche von *Lomholt* und *Kissmeyer* mit Sublimat an Kulturspirochäten z. B. der Hinweis auf die Hypothese von *Ferd. Blumenthal,* daß das Quecksilber vielleicht erst im Körper (Leber) die spezifische spirillozide Verbindung eingehen könnte usw.

Damit soll keineswegs behauptet sein, daß das Quecksilber eine direkte parasitäre Wirkung besitzen müsse, und daß die Gründe, die dafür angeführt werden, alle unanfechtbar wären. Nur scheint uns alles in allem *bisher ebensowenig ein bindender Beweis für eine primär resorptionsfördernde Wirkung des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe oder für eine indirekte Wirkung auf die Spirochäten wie für eine direkte Wirkung erbracht zu sein* — geschweige denn, daß man in der Lage wäre, mit der Sicherheit, mit der es besonders in letzter Zeit mitunter geschieht, den Anteil dieser Einwirkungen an dem Gesamtbild gegeneinander abzuwägen. Dabei bleibt natürlich auch die Möglichkeit bestehen, daß sich die Quecksilberwirkung aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt[1]).

Man hat die Worte *Neissers:* „freilich direkt zwingende Beweise für eine unmittelbare Einwirkung des bei Allgemeinkuren in den Körper eingeführten Quecksilbers auf die Spirochäten liegen nicht vor“ als eigenes Eingeständnis der Schwäche seiner Beweisführung gedeutet. Uns scheint es eher ein Zeichen der Stärke als der Schwäche zu sein, insofern als *er* sich trotz intensivster klinischer und experimenteller Mitarbeit an dieser Frage und trotz seiner festen Überzeugung von der direkten Quecksilberwirkung der Grenzen seiner Erkenntnis voll bewußt geblieben ist. Und ebenso hat *Finger,* der überzeugte Vertreter der entgegengesetzten Richtung, betont, daß seine Auffassung eine, wenn auch gut gestützte, *Hypothese* sei.

Bei dem wachsenden Interesse, das man der Frage der Protoplasmaaktivierung s. Reizschwellentherapie s. unspezifischen Cellulartherapie s. Kolloidtherapie entgegenbringt, konnte der Versuch nicht ausbleiben, ebenso wie die ganze Immunotherapie *auch das Prototyp der Chemotherapie, das Salvarsan,* in dieses Gebiet einzubeziehen.

Wir versagen es uns, zumal unsere Stellungnahme schon durch die Auseinandersetzungen über das Quecksilber annähernd präzisiert ist,

---

[1]) Die vor kurzem von *Buschke* und *Sklarz* veröffentlichten Gedankengänge über „Spezifität“, die gerade von der Quecksilberwirkung ihren Ausgang nehmen, könnten es nahelegen, von vornherein die Alternative: Einwirkung des Hg auf die Körperzelle *oder* auf die Spirochäten abzulehnen und mit einer Einwirkung auf *beide* Gruppen zu rechnen. Die theoretische Berechtigung einer derartigen Betrachtungsweise selbst zugegeben, können doch selbstverständlich im konkreten Fall die quantitativen (und selbst qualitativen) Unterschiede in der Wirkung ein- und desselben Pharmakon auf 2 verschiedene Organismen (hier: Mensch — Spirochäte) so erheblich sein, daß praktisch aus dem „sowohl — als auch“ ein „entweder — oder“ wird.

auch noch auf diese Frage einzugehen, sondern beschränken uns nunmehr auf die *Wiedergabe unserer Versuche*. Sie bringen zwar in keinem Falle etwas Abgeschlossenes, erscheinen uns aber trotzdem als Ansätze auf weiter verfolgbaren Wegen mitteilenswert. Denn der Tierversuch besitzt nicht nur für die Frage, *ob* und mit welcher Stärke eine Substanz eine antisyphilitische Wirkung entfaltet, sondern auch dafür, *wie* man sich diese Wirkung vorzustellen hat, eine gewisse Bedeutung, da es uns im allgemeinen eben nur das Experiment ermöglicht, durch Auswahl der Infektionserreger, Infektionsträger usw. vergleichende Untersuchungen unter genau bekannten und auch identischen Vorbedingungen vorzunehmen.

1. Übt das Quecksilber eine unmittelbare resorptionsbefördernde Wirkung auf das syphilitische Gewebe aus?

Die Frage, ob dem Quecksilber ein unmittelbar resorptionsbefördernder Einfluß auf das syphilitische Gewebe zukommt, haben wir auf folgendem Wege zu entscheiden versucht: Wir haben bei 2 zu gleicher Zeit einseitig geimpften Kaninchen mit gut entwickelten, in ihrer Größe nicht allzusehr verschiedenen, etwa halbhaselnußgroßen, 58 Tage alten scrotalen Primäraffekten durch intravenöse Injektion einer hohen Salvarsandosis — 0,1 Neosalv. pro Kilogramm, d. h. des 5fachen der Dosis efficax *Kolles* — die Sklerosen praktisch sterilisiert. Zwei Tage danach, also zu einer Zeit, zu der nach dem Ergebnis früherer eigener Untersuchungen die Spirochäten verschwunden sein mußten — von einer Untersuchung der Tiere selbst mußten wir wegen des Einflusses mechanischer Einwirkungen auf die Rückbildung der Infiltrate Abstand nehmen —, haben wir das eine der beiden Tiere mit großen Kalomeldosen (3 mal 0,004 = 0,0035 Hg pro Kilogramm i. m. in 2tägigen Abständen) behandelt und haben dann bei den Tieren die Geschwindigkeit der Resorption der Infiltrate verglichen.

Es war von vornherein klar, daß *nur ein positiver Ausfall des Versuchs* eine *Beweiskraft* besitzen konnte, da die Möglichkeit bestand, daß der Antrieb zur Rückbildung der Infiltrate durch die hohe Salvarsandosis zu gewaltig sein konnte, um eine Quecksilberwirkung zur Geltung kommen zu lassen. Da wir von vornherein eher geneigt waren, einen Einfluß des Quecksilbers auf das Gewebe abzulehnen, haben wir zunächst das Tier mit dem etwas schwächeren Infiltrat zu der Quecksilbernachbehandlung verwandt. Da aber das Ergebnis darin bestand, daß sich *bei dem Quecksilbertier das Infiltrat schneller zurückbildete*, und auch die völlige Abheilung 6 Tage eher eintrat als bei dem anderen (in dem einen Fall 10, in dem anderen 16 Tage nach der Salvarsaninjektion), und damit doch die Möglichkeit eines Quecksilbereinflusses auf das Gewebe gegeben erschien, aber bei dieser Art der Versuchsanordnung noch nicht bewiesen war, haben wir den Versuch unter

veränderten Bedingungen wiederholt, und zwar noch 6 mal. Dabei haben wir von da an stets, soweit nicht vollständig gleichgroße Infiltrate zur Verfügung standen — und das war nur zweimal der Fall —, den *größeren* Primäraffekt zur Quecksilbernachbehandlung genommen. Im übrigen war die Versuchsanordnung die gleiche, nur variierten wir zum Teil die Art der Quecksilberbehandlung, und zwar gaben wir in 3 Fällen die gleichen Kalomeldosen wie oben, in 2 Fällen doppelt so hohe und in dem 6. an 5 Tagen hintereinander je 1 Injektion von 1 mg Sublimat pro Kilogramm i. m. Eine Versuchsreihe (Kalomel) wurde durch den vorzeitigen Tod eines der beiden Tiere gestört; in einer zweiten (wiederum Kalomel), bei der die Infiltrate nur erbsengroß gewesen waren, trat der Rückgang bei beiden Tieren zu schnell ein (nach 6 Tagen „glatt"), um ein Urteil zu gestatten.

In den übrigen 4 Fällen hatten wir aber übereinstimmend den Eindruck, daß *die Rückbildung der Infiltrate bei den mit Quecksilber nachbehandelten Tieren schneller* vonstatten ging als bei den anderen; in 2 Fällen war das ganz einwandfrei festzustellen; in den beiden anderen erschwerte das Vorhandensein von starken Krusten die Beurteilung der Tiefe der unter ihnen gelegenen Infiltrate sowie die Feststellung des Zeitpunkts völliger Abheilung. Im ganzen hat sich aber doch — und wie gesagt in 2 Fällen ganz überzeugend — eine Beschleunigung der Resorption der Infiltrate durch die Quecksilbernachbehandlung ergeben.

Diese Versuche sprechen in der Tat dafür, *daß dem Quecksilber eine primäre Wirkung auf das syphilitische Gewebe zukommt.* Es bedarf aber wohl kaum erst der Erwähnung, daß trotzdem die Möglichkeit einer direkten oder indirekten antiparasitären Einwirkung unverändert bestehen bleibt, und daß der Versuch auch darüber kein Urteil zuläßt, welche Bedeutung dieser Vorgang bei der antisyphilitischen Therapie besitzt.

2. *Zur Frage der Festigung gegen Quecksilber.*

Ferner interessierte es uns festzustellen, wie sich ein Rezidiv nach Quecksilber einer erneuten Quecksilberzufuhr gegenüber verhielt.

Wir haben daher einem Kaninchen, das nach Kalomelbehandlung im Frühstadium $2^1/_2$ Monate nach dem völligen Rückgang des Primäraffekts eine Reinduration bekommen hatte, eine einmalige Dosis von 4 mg Sublimat = 3 mg Hg pro Kilogramm intramuskulär verabfolgt. Der Schanker hatte zur Zeit der Injektion etwa die Größe einer kleinen Walnuß. Die gleiche Dosis erhielt ein bisher unbehandeltes Tier, bei dem sich zur selben Zeit wie bei dem anderen der Chancre redux ein frischer scrotaler Primäraffekt zu entwickeln begonnen hatte, der zur Zeit der Behandlung etwa halbwalnußgroß war.

Die Spirochäten waren *bei beiden Tieren gleichzeitig*, 4 Tage nach der Injektion, verschwunden; die Infiltrate bildeten sich bei dem vorbehandelten Tier *mindestens so gut* zurück wie bei dem anderen[1]).

Eine Festigung gegen Quecksilber war also durch die Vorbehandlung nicht eingetreten. Daß sie aber unter ähnlichen Verhältnissen zustande kommen kann, beweist *eine prinzipiell wichtige Versuchsreihe von Launoy und Levaditi* (vgl. auch die oben erwähnten Versuche von *Schereschewsky* bei Kaninchenspirochätose). Diese Autoren hatten nach unvollständiger Behandlung mit einem ihrer organischen Quecksilberpräparate am Kaninchenschanker eine Festigung gegen erneute Quecksilberzufuhr erzielt, hatten diese Eigenschaft in mehreren Passagen auf andere Tiere zu übertragen vermocht und hatten endlich ihren spezifischen Charakter durch den Nachweis einer ungestörten Empfindlichkeit der Schanker gegenüber anderen Medikamenten, und zwar gegenüber dem Salvarsan, dargetan. *Launoy* und *Levaditi* selbst fassen die Erscheinung mit Recht *als Beweis dafür* auf, *daß die Spirochäten gegen das Quecksilber fest geworden sind.* Wenn *Felke* derartige Tierexperimente eher in dem Sinne erklären will, daß unter dem Einfluß des Medikaments eine Festigung der Parasiten gegen Antikörper eingetreten sei, so wird er der Spezifität bezw. Gruppenspezifität dieser Erscheinungen sowie der Tatsache, daß arzneifeste Parasitenstämme diese Eigenschaft unter Umständen auch im Reagenzglas der Substanz gegenüber beibehalten können, nicht ganz gerecht.

Ferner hat *Felke* folgenden Fall mitgeteilt: Ein Pat. mit einer salvarsanresistenten Lues infizierte seine Frau, bei der dann die Erkrankung unter der Behandlung einen normalen Verlauf nahm. Er lehnt auf Grund dieses Falls und eines ähnlichen von *Lutz* die Annahme, daß bei der Quecksilber- bzw. Salvarsanresistenz der menschlichen Lues die Spirochäten als der resistente Faktor zu bezeichnen seien, ab. Sein eigener Fall ist aber nicht vollbeweisend, insofern als augenscheinlich nicht festgestellt werden konnte, zu *welcher Zeit* die Übertragung zustande gekommen war, ob vor der Behandlung des Mannes oder während der Kur. Infolgedessen ist zwar auszuschließen, daß der betreffende Spirochätenstamm von vornherein fest gewesen ist, doch besteht immer noch die Möglichkeit, daß die Festigung erst nach der Zeit, zu der die Ansteckung der Ehefrau erfolgte, im Körper des Mannes unter der Behandlung stattgefunden hat[2]).

Andererseits spricht eine Beobachtung von *Oppenheim* gerade im entgegengesetzten Sinne: Eine Frau erwirbt von ihrem mit einer quecksilberresistenten

---

[1]) Wir haben neuerdings bei einem 2. Versuch dasselbe Resultat erhalten. Es handelte sich diesmal um ein Tier mit älteren, vollentwickelten scrotalen Primäraffekten, bei dem nach einer nicht vollständig ausreichenden Behandlung mit einem neuen organischen Quecksilberpräparat eine Reinduration aufgetreten war. Diese sowie die in ihr enthaltenen Spirochäten reagierten auf eine spätere erneute Zufuhr des gleichen Präparats ebensogut wie ein bisher unbehandelter gleichalter Primäraffekt.

[2]) Bezüglich des Falles von *Lutz* cf. *Max Jessner* „Über salvarsanresistente Lues". Med. Klinik 1923.

Syphilis behafteten Ehemanne eine gleichfalls quecksilberfeste Infektion. Einen analogen Salvarsanfall haben wir vor kurzem an unserer Klinik beobachtet, über den *M. Jessner* demnächst in größerem Zusammenhang berichten wird[1]).

Da ferner durch die positiven Tierversuche von *Launoy* und *Levaditi* die Möglichkeit einer Festigung auch beim Menschen gegeben erscheint — entsprechende Versuche mit Salvarsan stehen für die *Spirochaeta pallida* bekanntlich immer noch aus; bei *Margulies* war die Versuchsanordnung ungeeignet —, so dürfte es angebracht sein, *die Frage, ob nicht in einem Teil der Fälle die Ursache für die Resistenz auch in den Spirochäten zu suchen sei, noch offen zu lassen.*

Dieser Versuch von *Launoy* und *Levaditi*, der auffallend wenig Beachtung gefunden hat, bedeutet eine *starke Stütze für die Auffassung von einer direkten Wirkung des Quecksilbers auf die Parasiten*, da ohne eine derartige „Verankerung" das Zustandekommen einer übertragbaren spezifischen Festigung kaum vorstellbar sein dürfte. Im Zusammenhang damit beweist unser negativer Versuch, daß die viel zitierte Äußerung von *Finger* (wenn eine Quecksilberfestigkeit der Syphilisspirochäte beim Menschen in Betracht käme, so müßte es heute eigentlich nur mehr quecksilberfeste Stämme geben, da sich heute kaum je ein Individuum mit einem Spirochätenstamm infizieren wird, der nicht bereits in seinen früheren Wirten wiederholt mit Quecksilber behandelt wurde) kaum zu Recht besteht. Denn es führt auch im Tierexperiment nicht jede unvollkommene Quecksilberbehandlung zu einer Festigung der Spirochäten, sondern es gehören dazu bestimmte Bedingungen, die wir freilich noch keineswegs beherrschen.

3. Tritt durch Vorbehandlung mit Quecksilber eine unspezifische Resistenzsteigerung der Spirochäten gegenüber dem Salvarsan auf?

Stejskal hatte an einigen Fällen beobachtet, daß Spirochäten, deren Träger reichlich mit Quecksilber vorbehandelt waren, nach Applikation von Salvarsan *um ein beträchtliches später aus den luetischen Efflorescenzen verschwanden* als bei nicht vorbehandelten Fällen. *Fantl*, der diese Befunde bestätigte, stellte ferner fest, daß es sich dabei um eine unspezifische Resistenzerhöhung der Spirochäten handelte, die auch außerhalb des Körpers gegenüber den verschiedensten Einflüssen — einfaches Aufbewahren des Reizserums im Deckglaspräparat, Zusatz von Salvarsan oder von Sublimat zu demselben — nachzuweisen war. Er zog aus diesen Beobachtungen unter der Voraussetzung ihrer weiteren Bestätigung den Schluß, „wir müßten es ängstlich vermeiden, das Hg in einem Stadium anzuwenden, in dem wir das Vorhandensein lebender Spirochäten im Körper vermuten können". Inzwischen sind bereits *Rubin* und *v. Szentkirályi* nach eigenen Befunden am Menschen zu einer Ablehnung dieser Ergebnisse gekommen.

---

[1]) Vgl. ferner *Gougerot* und *Géray*, ref. Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankh. 8, 482. 1923.

Wegen der Wichtigkeit der Fragestellung erschien es uns angebracht, ihr in einigen orientierenden *Versuchen am Tier* näherzutreten, da hier gewisse Mängel, die *Fantl* bei seinen Beobachtungen bereits als unangenehm empfunden, und die er in erster Reihe auf die verschieden große Lebenszähigkeit der verschiedenen Spirochätenstämme an sich bezogen hatte, bei der Identität bestimmter Grundbedingungen — Spirochätenstamm, Alter, Größe, Lokalisation der Affektion — in Fortfall kamen.

Wir haben daher 2 Tiere mit noch gut ausgebildeten 80 Tage alten Primäreffekten, die gleichzeitig geimpft worden waren, und von denen das eine zwischendurch 6 intramuskuläre Injektionen von je 0,004 Cyarsal = 0,002 Hg pro Kilogramm mit unvollkommenem Erfolg — Wiederzunahme des Scrotalaffekts nach vorübergehendem unvollständigen Rückgang — erhalten hatte, mit je einer Dosis von 0,004 Silbersalvarsan pro kg behandelt. *Bei beiden Tieren waren übereinstimmend nach 24 Stunden noch vereinzelte Spirochäten vorhanden*; *nach 48 Stunden waren sie verschwunden.*

Im gleichen Sinne verlief eine *Wiederholung des Versuchs* bei 2 anderen Tieren, von denen das eine vorher 12 Cyarsalinjektionen erhalten hatte.

Auch *der Rückgang der Infiltrate* fand beide Male bei vorbehandelten und unvorbehandelten Tieren *gleich schnell* statt. Der Zeitpunkt der vollständigen Abheilung ließ sich nicht exakt feststellen, weil es in beiden Versuchen bei je einem Tier späterhin zu einer eitrigen Einschmelzung der Primäraffekte kam.

Jedenfalls war ein zeitlicher Unterschied im Verschwinden der Spirochäten im Sinne von *Stejskal* und *Fantl* nicht zu konstatieren.

Dagegen haben wir einen anderen auffallenden Befund erhoben. Es kommt beim Kaninchen ebenso wie beim Menschen (vgl. *Frei*) im Anschluß an die Injektion größerer Salvarsandosen zu einer vorübergehenden Vermehrung der Spirochäten. Diese Vermehrung war in beiden Serien bei den unvorbehandelten Tieren nach 2 Stunden nachzuweisen und nach 7 Stunden vorüber; bei den vorbehandelten dagegen konnte sie in dem 1. Fall *überhaupt nicht* und in dem 2. *erst 7 Stunden nach der Injektion* festgestellt werden. Man könnte bei den zeitlichen und daher vielleicht auch ursächlichen Beziehungen, die zwischen dem Vorgang der Spirochätenvermehrung und dem Auftreten der *Herxheimer*schen Reaktion bzw. des Spirochätenfiebers bestehen (s. die eben zitierte Arbeit), daran denken, dieses Ausbleiben bzw. verzögerte Auftreten der Vermehrung nach Quecksilbervorbehandlung zu der Unterdrückung der *Herxheimer*schen Symptomenkomplexes durch vorherige Anbehandlung mit Quecksilber in Beziehung zu setzen. Jedoch erscheint es uns nach 2 Versuchen noch nicht berechtigt, die Tatsache selbst als gesichert anzusehen, zumal einige orientierende Untersuchungen am Menschen zunächst noch keine Bestätigung brachten.

4. Zur antisyphilitischen Wirkung des Salvarsans bei geschädigten Tieren.

Im Hinblick auf die allgemeine, besonders von *Finger* und seiner Schule (vgl. *Kyrle* u. a.) betonte, aber auch von *Ehrlich* stets vertretene Anschauung, *daß das Salvarsan zur vollen Entfaltung seiner Heilkraft der Mitwirkung des Organismus nicht entbehren könne*, interessierte es uns, im Tierexperiment zu untersuchen, ob das Salvarsan *im geschädigten Körper eine schwächere antisyphilitische Wirkung* entfaltete als im normalen.

Wir haben daher 3 annähernd gleichgroße Tiere (2250, 2340 und 2600 g) mit gleichzeitig angelegten, einseitigen, 59 Tage alten Scrotalschankern von annähernd gleicher Größe ausgewählt und zwei von ihnen durch äußere Maßnahmen geschädigt. Dem einen wurde vor Anstellung des Versuchs 3 Tage hindurch die Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr entzogen (Hungertier); das 2. wurde vom frühen Morgen des Versuchstages an für 24 Stunden auf das Tierbrett aufgeschnallt. Dadurch wurde eine Herabsetzung der Körpertemperatur von 38,4 C auf 32,8 hervorgerufen (Kältetier), was den Wert des Versuchs insofern etwas beeinträchtigte, als eine Verschlechterung des Salvarsaneffekts auch in einem infolge der Temperaturverminderung verzögerten Ablauf einer chemischen Reaktion zwischen Salvarsan und Spirochäte begründet sein konnte. Von dem auf die Behandlung folgenden Tage an wurden die schädigenden Maßnahmen beiseite gelassen, da ihr Einfluß auf den Allgemeinzustand zu stark war, um ohne Gefährdung des Lebens der Tiere unmittelbar weiter fortgesetzt zu werden. Injiziert wurden je 0,004 Silbersalvarsan pro Kilogramm.

9 Stunden danach war in dem Spirochätengehalt der Primäreffekte ein deutlicher Unterschied zwischen den 3 Tieren noch nicht festzustellen. Nach 24 Stunden wurde bei dem Normaltier in 100 Gesichtsfeldern unverdünnter Gewebsflüssigkeit nur noch 1 unbewegliche Spirochäte gefunden, bei dem Hungertier 8 unbewegliche Spirochäten und *bei dem Kältetier 110, zum Teil noch bewegliche*. Nach 3 Tagen fanden sich nur noch bei dem Kältetier 2 unbewegliche Spirochäten, nach 6 Tagen nirgends mehr. In der Beeinflussung der Infiltrate waren erhebliche Unterschiede nicht zu konstatieren. Am Anfang schien der Rückgang beim Normaltier etwas schneller zu erfolgen, doch glich sich das bald wieder aus.

Auch hier reicht der einzelne Versuch zur Verwertung der Tatsache, daß sich bei dem Kältetier die Spirochäten in deutlich langsamerem Tempo vermindert hatten als bei den anderen, nicht aus. Bei dem Hungertier war der Unterschied schon an sich zu geringfügig.

So haben sich im Laufe der Untersuchungen mehrfach Fragen ergeben, die einer weiteren Bearbeitung zu bedürfen scheinen. Leider werden wir aber, wie so viele andere, infolge der täglich zunehmenden Verschlechterung der materiellen Verhältnisse darauf verzichten müssen, ihnen in absehbarer Zeit experimentell näherzutreten.

Zusammenfassung.

I. Zur Pathologie der experimentellen Kaninchensyphilis.

1. Bei Impfungen mit einem *seit über 12 Jahren in der Breslauer Hautklinik durch Tierpassagen fortgezüchteten Pallidastamm* nahm die syphilitische Infektion der Kaninchen einen ähnlichen Verlauf wie bei anderen alten Passagestämmen.

2. Das „*Gesetz der Periodizität*“ *von Brown und Pearce* (Wiederaufflammen der syphilitischen Erscheinungen nach Zeiten des Stillstandes oder Rückgangs; Rezidivieren nach völliger Abheilung) wurde an den verschiedenen Arten von Primär- und Sekundärläsionen bestätigt gefunden.

3. *Ihr* „*Gesetz der umgekehrten Proportionen*“ (die Dauer manifester Symptome ist umgekehrt proportional der Intensität und dem Grade der Gewebsreaktion; die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Manifestationen ebenso wie ihre Dauer und Intensität vermindert sich mit der Intensität und Dauer der während der vorhergehenden Stadien entwickelten Reaktionen) konnte zum Teil nicht genügend nachgeprüft, zum Teil bisher nicht bestätigt werden.

Dagegen wurde übereinstimmend mit *Brown* und *Pearce* die etwas abseits davon stehende Tatsache konstatiert, *daß eine unvollkommene medikamentöse Behandlung im Frühstadium in einem die normalen Verhältnisse weit überschreitenden Prozentsatz zur Entwicklung von Sekundärerscheinungen führte.*

4. Bei ungestörtem Verlauf der Infektion wurden *Sekundärerscheinungen* — überwiegend Augenerkrankungen — *bei 12% der Tiere* beobachtet. *Bei einer* „*Familie*“ *silbergrauer Kaninchen traten sie in auffallender Häufung auf* (unter 9 Tieren 7 mal).

5. Der Breslauer Pallidastamm hat ebenso wie andere *mit den Jahren an Kaninchenvirulenz zugenommen*, insofern als er zuletzt an außergewöhnlichen Impfstellen haftete und auch öfter Sekundärerscheinungen hervorrief. Dagegen hat sich eine wesentliche Änderung im Verhalten der Scrotalschanker (Größe, Zahl der positiven Impferfolge, Inkubation) von der 4. Passage an anscheinend nicht mehr vollzogen.

6. *Wiederimpfungen von unbehandelten, scrotal bzw. scrotal-intratestal geimpften Tieren:*

a) *Intraokulare* Wiederimpfungen, vorgenommen 7 Monate und darüber nach der 1. Infektion, führten bei 3 von 23 Tieren zu spezifischen Augenerkrankungen.

b) *Scrotale* Reinokulationen fielen bis 4 Wochen nach der Erstimpfung regelmäßig positiv aus (8 Tiere), 7 Wochen nach derselben noch bei der knappen Hälfte der Tiere (3 von 7); *nach 9 Wochen* (*18 Tiere*) *und darüber* (*34 Tiere*) *verliefen alle scrotalen oder intratestalen Reinokulationen erfolglos.*

c) *Die Reinokulationsprodukte unterschieden sich im allgemeinen nicht von Primärläsionen.*

II. Zur Therapie der experimentellen Kaninchensyphilis.

1. Salvarsan:

a) *Behandlung nach $^1/_2$—$2^1/_4$ jährigem Bestehen der Infektion mit einer intensiven Kur.*

Von 26 Wiederimpfungen ins Auge verliefen nur 4 positiv (s. o. Reinokul. beim unbehand. Tier); von 35 scrotalen und intratestalen 2.

b) *Behandlung im früheren Stadium der Infektion* (4—8 Wochen nach der Impfung) *mit einer Injektion* (Dosis efficax und darüber), vereinzelt kombiniert mit Quecksilber.

Von 10 Wiederimpfungen ins Auge — die aber zu früh vorgenommen wurden, um das Fortbestehen einer primären Empfänglichkeit des *Auges* ausschließen zu können — fielen 4 positiv aus, von 18 Wiederimpfungen in den Hoden und unter die Hodenhaut 3.

Die Reinokulationsprodukte glichen Primärläsionen.

2. Quecksilber:

a) *Behandlung bei vollentwickelten Schankern.*

Mit einigen anorganischen und organischen Präparaten gelang es, teils bei einmaliger intramuskulärer Injektion hoher Dosen, teils bei Serienbehandlung, *auch ohne stärkere Schädigung der Tiere, die Schanker und die in ihnen nachweisbaren Spirochäten zu beseitigen.* Rezidive traten nur vereinzelt auf. Reinokulationen führten unter 12 Fällen je einmal im Auge und im Hoden zu einem positiven Resultat. Die *Serienbehandlung* schien beim Quecksilber *mitunter günstigere Resultate* zu geben.

b) *Behandlung im Frühstadium* (18—23 Tage nach der Infektion).

Der Behandlungseffekt glich in Beeinflussung der Infiltrate und Spirochäten annähernd dem bei älteren Schankern. Dagegen verliefen *Reinokulationen*, vorgenommen nach Ablauf des beim unbehandelten Tier zur Ausbildung einer völligen Gewebsresistenz erforderlichen Zeitraums, *bei 7 frühbehandelten Tieren ausnahmslos positiv* und führten zu Scrotal- und Hodensyphilomen, die zumeist *durchaus das Verhalten von Primärläsionen* zeigten. Trotzdem war vorher *eine Heilung der 1. Infektion nicht erfolgt*, da von einer Anzahl gleichbehandelter, aber nicht reinokulierter Tiere *die überwiegende Mehrzahl nach mehrmonatiger Latenz an Rezidiven erkrankte.*

c) *Nebenbefunde:*

Die Ampullenlösung eines der organischen Quecksilberpräparate verlor in einem Falle mit der Zeit an Wirksamkeit, und zwar, bevor noch Veränderungen an derselben optisch festzustellen waren, wieder ein Hinweis auf die Notwendigkeit einer genauen, dauernden, auch biologischen Prüfung aller fabrikmäßig hergestellter, lagernder Lösungen.

Nach intraglutäalen Injektionen einzelner Quecksilberpräparate wurden mitunter „*trophische*" *Störungen an den Füßen* der Tiere beobachtet, die auf eine *lokale Schädigung des Nervus ischiadicus* zurückzuführen waren.

3. *Das Reinokulationsverfahren als Methode zur Feststellung des therapeutischen Effekts.*

Wird *eine positive Reinokulation mit allen Merkmalen einer Erstinfektion kürzere Zeit nach Abschluß einer Frühbehandlung*, wenn auch schon zu einem Termin, zu dem ohne das Dazwischentreten der Behandlung eine Resistenz gegen Wiederimpfungen bestehen müßte, erzielt, so ist damit noch *kein Beweis für eine Heilung der Erstinfektion* gegeben, sondern es kann sich auch um einen Stillstand evtl. sogar Rückgang derselben handeln.

Die Frage, wieweit man unter anderen Verhältnissen den Reinokulationsversuch zur Bewertung therapeutischer Maßnahmen heranziehen kann, vor allem, ob sonst ein positives Ergebnis den unbedingten Beweis für eine Heilung gibt, ob ein negatives unter allen Umständen für ein Fortbestehen der Infektion spricht, bedarf bei der experimentellen Kaninchensyphilis noch weiterer Prüfung unter Zuhilfenahme der Methode der Organverimpfung auf nichtsyphilitische Tiere.

(Eine Übertragung der am Kaninchen erhobenen Befunde *auf den Menschen* würde besagen, daß *das Zustandekommen einer 2. Infektion kürzere Zeit nach Abschluß einer Frühbehandlung mit allen Merkmalen einer Erstinfektion für sich allein noch keinen Beweis für eine vorangegangene Heilung liefere.*)

III. Zur Pathologie und Therapie der spontanen Kaninchenspirochätose.

1. Bei 4 Tieren mit stark ausgebildeten Genital- und Analveränderungen wurden *regionäre Drüsenschwellungen* festgestellt, deren *spezifisch-infektiöser Charakter* in einem Fall durch Tierversuche bewiesen wurde.

2. Unter den Sekundärerscheinungen standen *spezifische Rhinitiden* im Vordergrund. Bei 2 von 8 untersuchten Tieren — beide mit manifesten Sekundärsymptomen — wurde eine *pathologische Beschaffenheit des Liquors* gefunden.

3. *Reinokulationen nach spontaner Abheilung* der Krankheitserscheinungen verliefen *negativ*, Infektionen (mit spontaner Kaninchenspirochätose) *bei syphilitischen Tieren* ausnahmslos *positiv*.

4. Die *Spirochaeta cuniculi verhielt sich gegenüber 2 von 3 intramuskulär injizierten Quecksilberpräparaten in den Krankheitsherden nicht resistenter als die Spirochaeta pallida.*

IV. Versuche am syphilitischen Kaninchen zur Erklärung der Wirkungsweise des Quecksilbers und Salvarsans.

1. Beobachtungen an Primäraffekten von Tieren, die hohe Salvarsandosen erhalten und *nach Zugrundegehen der Spirochäten mit Quecksilber nachbehandelt* worden waren, sprachen für einen *unmittelbaren resorptionsbefördernden Einfluß des Quecksilbers auf das syphilitische Gewebe*. (Die Möglichkeit eines antiparasitären Einflusses wird dadurch nicht eingeschränkt.)

2. Ein Chancre redux nach Frühbehandlung mit Quecksilber und ebenso eine Reinduration nach Behandlung im späteren Stadium zeigten einer erneuten Quecksilberzufuhr gegenüber *keine Festigkeit.*

3. Nach Vorbehandlung mit Quecksilber wurde *auch keine unspezifische Resistenzsteigerung* der Spirochäten gegenüber einer späteren Salvarsanzufuhr beobachtet.

4. Bei einem durch Festbinden (dadurch Temperaturerniedrigung) geschädigten Kaninchen verschwanden die Spirochäten unter Salvarsan langsamer aus dem Primäraffekt als bei einem unbeeinflußten und einem durch Nahrungs- und Flüssigkeitsentziehung geschädigten Tier.

Literatur.

Abelin, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 39, S. 1822. — *Alvarez, Sáinz de Aja,* ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **3**, 87. 1922. — *Arzt,* Dermatol. Zeitschr. **29**, 65. 1920. — *Arzt* und *Kerl,* Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 23, S. 785 und Nr. 29, S. 1052. — *Arzt* und *Kerl,* Dermatol. Zeitschr. **32**, 326. 1921. — *Aumann,* Med. Klinik 1912, Nr. 42, S. 1710. — *Bachmann,* Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **34**, 319. 1922. — *Barbaglia,* ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 57. 1922. — *Benario,* Die Reinfektionen bei Syphilis. Samml. zwangl. Abhandl. a. d. Geb. d. Dermatol. III. Bd., Heft 3—5. Halle 1914. — *Bergel,* Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 5, S. 204. — *Bering,* Prakt. Ergebn. a. d. Geb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**, 438. 1912. — *Bertarelli,* Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **43**, 238 und 448. 1907 sowie **46**, 51. 1908. — *Biach,* Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 20, S. 668. — *Blaschko,* Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 45, S. 1019. — *Blaschko,* Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 41, S. 1206. — *Blumenthal, Ferd.,* Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 12, S. 543. — *Blumenthal, Fr.,* Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therapie, Orig. **20**, 378. 1914. — *Blumenthal, Fr.* und *Meyer,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**, 169. 1912. — *Brauer, L.,* Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **12**. 189 (Habilitationsschr. Heidelberg). — *Brown* und *Pearce,* Journ. of exp. med. **31—35**. 1920—1922. — *Brown* und *Pearce,* Arch. of dermatol. a. syphilol. **2**, 470 und 635. 1920 und **3**, 254. 1921. — *Brown* und *Pearce,* Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **18**, 200, 255 und 258. 1921. — *Brown* und *Pearce,* Journ. of the Americ. med. assoc. **77**, 1619. 1921. — *Bruck* und *Sommer,* Dermatol. Zeitschr. **29**, 129. 1920. — *Buschke* und *Kroó,* Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 47, S. 2323 und 1923, Nr. 13, S. 580. — *Buschke* und *Langer,* Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 3, S. 122. — *Buschke* und *Sklarz,* Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 46, S. 1538. — *Castelli,* Zeitschr. f. Chemotherapie u. verw. Geb., Orig. **1**, 321. 1913. — *Collier,* Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, 129. 1922. — *Colombo,* ref. Dermatol. Wochenschr. **60**, 213 und **61**, 1085. 1915. — *Copelli,* Dermatol. Wochenschr. **61**, 908. 1915. — *Dehio,* Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **35**, 241. 1922. — *Döhring,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **121**, 330. 1916. — *Dubois,* Zeitschr. f. Chemotherapie u. verw. Geb., Orig. **1**, 203. 1913. — *Eberson,* Arch. of dermatol. a. syphilol. **3**, 111 und 775; **4**, 490. 1921. — *Ehrlich,* Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie. Leipzig 1911. — *Ehrlich,* Chemotherapie. 17. internat. med. Kongreß. London 1913. — *Ehrmann,* Verhandl. d. dtsch. dermatol. Ges. 9. Kongreß. Bern 1906, S. 265. — *Ehrmann,* 16. internat. med. Kongreß. Budapest 1909. Sektion 13, S. 40. — *Evening,* Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 3, S. 87. — *Fantl,* Dermatol. Wochenschr. **70**, 81. 1920. — *Felke,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 372. 1922.

— *Finger*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**, 285. 1912. — *Finger* und *Landsteiner*, Verhandl. d. dtsch. dermatol. Ges. 9. Kongreß. Bern 1906, S. 251. — *Finger* und *Landsteiner*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **81**, 147. 1906. — *Finkelstein*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 32, S. 1519. — *Fournier*, Traité de la Syphilis **1**, 216. Paris 1899. — *Fournier* und *Schwartz*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921, Nr. 9, S. 482. — *Frei*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **75**, 433. 1913. — *Frei*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 119. 1921. — *Fürst*, Arch. f. Hyg. **89**, 161. 1920. — *Gänsslen*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 8, S. 263. — *Gennerich*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 10, S. 513 und 1916, Nr. 35, S. 1269. — *Gennerich* und *Zimmern*, Dermatol. Zeitschr. **26**, 133. 1918. — *Greenberg*, ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **5**, 258. 1922. — *Grouven*, Verhandl. d. dtsch. dermatol. Ges. 10. Kongreß. Frankfurt a. M. 1908, S. 212. — *Hahn* und *Kostenbader*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 47, S. 2185. — *Halberstaedter*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 13, S. 594. — *Hata*, *Ehrlich-Hata*, Die experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1910. — *Hell*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **124**, 443. 1917. — *Heller*, Beitr. z. Dermatol. u. Syphilis. Festschr. f. *G. Lewin*. Berlin 1896, S. 31. — *Heller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1896. Vereinsbeil. Nr. 6, S. 37. — *Heller*, Berl. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 17, S. 380. — *Heller*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 11, S. 519. — *Hoffmann, E.*, Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 13, S. 665. — *Hoffmann*, *Löhe* und *Mulzer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 27, S. 1183. — *Hoffmann, E.* und *Mergelsberg*, Dermatol. Zeitschr. **35**, 1. 1922. — *Hoffmann, E.* und *v. Prowazek*, Dermatol. Zeitschr. **13**, 565. 1906. — *Hügel*, Ann. des maladies vénér. 1908, S. 737. — *Igersheimer*, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 39, S. 2089. — *Igersheimer*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 5, S. 177. — *Jacobi*, Arch. of dermatol. a. syphilol. **2**, 493, 1920. — *Jacobsthal*, Dermatol. Wochenschr. **71**, 569. 1920. — *Jadassohn*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 852. — *Jahnel*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**, 232. 1921. — *Jakob* und *Weygandt*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 37, S. 2037. — *Jantzen*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **33**, 156. 1921. — *Klarenbeek*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **86**, 472. 1921 und **88**, 73. 1922. — *Klipstein*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 6, S. 262. — *Kobert*, Lehrbuch der Intoxikationen **2**, 845. 2. Aufl. Stuttgart 1906. — *Kolle*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 43, S. 1177. — *Kolle*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**, 97. 1922. — *Kolle*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 39, S. 1301. — *Kolle*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, 171. 1923. — *Kolle* und *Ritz*, Dermatol. Zeitschr. **27**, 319. 1919. — *Kolle* und *Ritz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 18, S. 481. — *Kolle* und *Rothermundt*, Med. Klinik 1913, Nr. 21, S. 835. — *Kolle*, *Rothermundt* und *Dale*, Med. Klinik. 1912, Nr. 2, S. 65. — *Kolle*, *Rothermundt* und *Peschić*, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 34, S. 1582. — *Kolle* und *Ruppert*, Med. Klinik 1922, Nr. 20, S. 620. — *Kolle*, *Ruppert* und *Möbus*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **135**, 260. 1921. — *Krause*, Die Anatomie des Kaninchens. 2. Aufl. Leipzig 1884. — *Kuznitzky*, Neissers Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1911. — *Kyrle*, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 23, S. 707. — *Kyrle*, Dermatol. Zeitschr. **35**, 313. 1922. — *Landsteiner*, Handbuch d. Geschlechtskrankh. **2**, 873. 1912. — *Launoy* und *Levaditi*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **153**, 304 und 1520. 1911. — *Launoy* und *Levaditi*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **72**, 653. 1912 und **74**, 18. 1913. — *Lennhoff*, Dermatol. Zeitschr. **36**, 148. 1922. — *Lersey*, *Dosquet* und *Kuczynski*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 21, S. 546. — *Lesser, F.*, Med. Klinik 1922, Nr. 26, S. 824 u. a. — *Levaditi*, *Marie* und *Isaicu*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **85**, 51. 1921; ref. Dermatol. Wochenschr. **74**, 503. 1922. — *Levaditi*, *Marie* und *Isaicu*, Cpt. rend. des

séances de la soc. de biol. **85**, 342. 1921. — *Levaditi, Marie* und *Nicolau*, ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**, 285. 1921. — *Lewin, L.*, Die Nebenwirkung. der Arzneimittel. 2. Aufl. Berlin 1893, S. 376. — *Lombardo*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1911, S. 278. — *Lomholt*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **126**, 1. 1919. — *Lomholt* und *Kissmeyer*, Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 40, S. 1292. — *Lutz*, Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38, S. 838. — *Margulies*, Verhandl. d. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte. Königsberg 1910. II. Teil, 2. Hälfte, S. 415. — *Marie* und *Levaditi*, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psych.-gerichtl. Med. **71**, 834. 1914 u. a. — *Metschnikoff* und *Roux*, Ann. de l'inst. Pasteur 1905, S. 673. — *Meyer, L.*, Dermatol. Zeitschr. **19**, 393. 1912. — *Morgenroth, Biberstein* und *Schnitzer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 13, S. 337. — *Mras*, Dermatol. Zeitschr. **36**; 200. 1922. — *Müller, R.*, Dermatol. Zeitschr. **23**, 395. 1916. — *Müller, R.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **137**, 92. 1921. — *Müller, R.* und *Groß*, Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 14, S. 319. — *Müller, F.*, *Schoeller* und *Schrauth*, Biochem. Zeitschr. **33**, 381. 1911. — *Mulzer* und *Bleyer*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 41, S. 1163. — *Nakano*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **116**, 265 und 281. 1913. — *Neisser*, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1911. — *Neufeld* und *Karlbaum*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **91**, 29. 1921. — *Neufeld* und *Reinhardt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 768. — *Nichols*, Journ. of exp. med. **19**, 362. 1914. — *Nobl*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **56**, 460. 1901. — *Noguchi*, ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 444 und **5**, 244. 1922. — *Oelze*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 9, S. 271. — *Oltramare*, ref. Dermatol. Wochenschr. **74**, 578. 1922. — *Oplatek*, Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 15, S. 441. — *Oppenheim*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 37. S. 1307. — *Oppenheim*, Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 23, S. 278 sowie 1923, Nr. 1, S. 7. — *Ossola*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e pelle **50**, 171. 1909. — *Pick, W.*, Med. Klinik 1921, Nr. 43, S. 1285. — *Pinkus*, Dermatol. Zeitschr. **36**, 356. 1922. — *Plaut* und *Mulzer*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 27, S. 833 und Nr. 38, S. 1211. 1922, Nr. 14, S. 496 und Nr. 52, S. 1779. — *Plaut, Mulzer* und *Neubürger*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 14, S. 498. — *Pürckhauer*, Neissers Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1911. — *Queyrat* und *Pinard*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1909, S. 156. — *Reenstierna*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **124**, 114. 1917. — *Reichel*, Biochem. Zeitschr. **22**, 224. 1909. — *Reinhardt*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**, 27. 1922. — *Rosenthal, O.*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 50, S. 1457. — *Rothermundt, Dale* und *Peschić*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **16**, 224. 1913. — *Rubin* und *v. Szentkirályi*, Dermatol. Wochenschr. **74**, 84 und 107. 1922. — *Ruppert*, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1921, Nr. 42. — *Saphier*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 13, S. 394. — *Saxl*, Med. Klinik 1921, Nr. 43, S. 1299 sowie 1923, Nr. 2, S. 57. — *Schamberg, Kolmer* und *Raiziss*, ref. Dermatol. Wochenschr. **70**, 264. 1920. — *Schereschewsky*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 48, S. 1142. — *Schereschewsky* und *Worms*, Dermatol. Zeitschr. **33**, 10. 1921. — *Schereschewsky* und *Worms*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 44, S. 1305. — *Schiemann*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**, 69. 1922. — *Schiemann* und *Ishiwara*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **77**, 49. 1914. — *Schiemann* und *Wreschner*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **95**, 424. 1922. — *Schilling, v. Krogh, Schrauth* und *Schoeller*, Zeitschr. f. Chemotherapie, Orig. **1**, 21. 1913. — *Schleicher*, Dermatol. Zeitschr. **21**, 397. 1914. — *Schoeller* und *Schrauth*, Med. Klinik 1912, Nr. 29, S. 1200. — *Scholtz*, Dermatol. Zeitschr. **22**, S. 249. 1915. — *Schultz, W.*, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **41**, 535. 1915. — *Schumacher*, Dermatol. Wochenschr. **74**, 46 und **75**, 803. 1922. — *Schumacher*, Med. Klinik 1922, Nr. 5, S. 159. — *Seiffert*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 33, S. 1094.

— *Siebert*, Neissers Beiträge zur Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1911. — *Simonelli*, Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle 1908, S. 213. — *Sobernheim*, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl., **7**, 745. 1913. — *Stangenberg*, Dermatol. Wochenschr. **75**, 822. 1922. — *Starke*, Dermatol. Zentralbl. **17**, 35. 1914. — *Steinberg*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 50, S. 1523. — *Steiner*, Moderne Syphilisforschung und Neuropathologie. Berlin 1913. — *Steiner*, Neurol. Zentralbl. **33**, 546. 1914. — *Steiner*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Ref. **20**, 229. 1920. — *Steinfeld*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 10, S. 446. — *Stejskal*, Dermatol. Wochenschr. **69**, 651. 1919. — *Stern*, Dermatol. Zeitschr. **14**, 197. 1907. *Stern*, Med. Klinik 1907, Nr. 32, S. 949. — *Stühmer*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 11, S. 518. — *Tilp*, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 13, S. 735. — *Tomasczewski*, Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 31, S. 1447. — *Tomasczewski*, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 14, S. 653 und Nr. 22, S. 1025. — *Traube*, Biochem. Zeitschr. **42**, 470. 1912. — *Traube* und *Onodera*, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. **1**, 35. 1914. — *Truffi*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **52**, 555. 1909 und **54**, 337. 1910. — *Uhlenhuth*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1912, Nr. 11, S. 321. — *Uhlenhuth*, Med. Klinik 1922, Nr. 38, S. 1210ff. — *Uhlenhuth*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **89**, 109* (9. Tagung f. Mikrobiol.). 1922. — *Uhlenhuth* und *Manteufel*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **1**, 108. 1909. — *Uhlenhuth* und *Mulzer*, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1913. — *Uhlenhuth* und *Mulzer*, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 17, S. 769 und Nr. 44, S. 2031; 1917, Nr. 27, S. 645. — *Uhlenhuth* und *Seiffert*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **89**, 177* (9. Tagung f. Mikrobiol.). 1922. — *Uhlenhuth* und *Weidanz*, Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 20, S. 862. — *Ullmann*, Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 21, S. 479. — *Vecchia*, ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 81. 1922. — *v. Wassermann* und *Ficker*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12, S. 451. — *Weise*, Dermatol. Zeitschr. **33**, 329. 1921. — *White, Hile, Moore* und *Young*, Journ. of the Americ. med. assoc. **79**, 877. 1922. — *Wiman*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **93**, 379. 1908. — *Wiman*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **107**, 281. 1911. — *Wolff* und *Mulzer*, Lehrbuch der Geschlechtskrankheiten. 2. Aufl. Stuttgart 1914, S. 475 und 488. — *Zinsser, Hopkins* und *McBurney*, Journ. of exp. med. **23**, 329. 1916.

Untersuchungen über Xeroderma pigmentosum.

Von

Stephan Rothman.

(Aus der Lupusheilstätte Gießen [Direktor: Prof. Dr. *Jesionek*].)

(Eingegangen am 14. April 1923.)

Die Erkenntnis, daß in der Pathogenese des Xeroderma pigmentosum (X. p.) die Rolle des auslösenden Faktors dem Sonnenlicht zukommt, ist im Laufe der Jahre nur schwer durchgedrungen. Vor allem war es die Autorität der Wiener Schule, die der allgemeinen Anerkennung dieser von *Neisser*, *Pick*, *Unna* u. a. längst erkannten Tatsache im Wege stand. Nachdem *F. v. Hebra* jeden Lichteinfluß bei der Entstehung der Epheliden schlankweg abgeleugnet hatte, tat *Kaposi* dasselbe in bezug auf das X. p. „Man kann dies" (den Einfluß des Lichtes) „für X. p. ebensowenig gelten lassen wie für Sommersprossen", schreibt *Kaposi*, und seine französischen Übersetzer, *Besnier* und *Doyon*, pflichten ihm darin bei. Wie schwerwiegend die Ansicht *Kaposis* die damalige Entwicklung dieser Frage beeinflußt hat, zeigt der Umstand, daß *Lukasiewicz*, der den sonnenbrandähnlichen Beginn der Erkrankung selbst ausdrücklich hervorhob und auch selbst beobachtet hatte, daß der Pat. an sonnigen Tagen nach Aufenthalt im Freien immer ein Erythem davontrug, in seinen Schlußfolgerungen doch der Auffassung *Kaposis* huldigte.

Neben dieser äußeren historischen Ursache waren aber sicher auch sachliche Momente vorhanden, welche die Erkenntnis der Lichtbeziehungen des X. p. erschwerten. Zunächst stand man einer begrifflichen Schwierigkeit gegenüber. Die hereditären Eigentümlichkeiten, die Bedeutung der „angeborenen Prädisposition" (*Kaposi*) sind bald erkannt und als innere, im Individuum gelegene Eigentümlichkeiten gedeutet worden. *Besnier* denkt sogar an die Übertragung von etwas „Materiellem" von den Eltern auf die Kinder. Es gelang aber nicht, diese innere Ätiologie mit der Bedeutung einer äußeren Noxe in Einklang zu bringen. Spielt die äußere Noxe eine sekundäre, begünstigende ätiologische Rolle, vermag sie bis zu einem gewissen Grade die krankhafte Anlage zu ersetzen? Wäre die krankhafte Anlage an sich nicht genügend, um das Krankheitsbild hervorzurufen, oder ist die Besonnung die „eigentliche" Krankheitsursache? — Das sind Fragen, die, eben weil sie nicht deutlich genug gestellt worden sind, an der pathogenetischen Bedeutung des Lichtes immer wieder Zweifel aufkommen ließen. Diese begriffliche Unklarheit tritt uns bei *Besnier*, bei *Lukasiewicz* deutlich entgegen. Wir treffen sie aber auch in späteren Arbeiten, so u. a. in der monographischen Darstellung von *Löwenbach* in *Mraceks* Handbuch, in der die Notwendigkeit betont wird, *neben* dem Einflusse der Insolation „als ergänzendes Moment" noch eine im Individuum selbst gelegene Disposition anzunehmen. Heute wissen wir, daß die vererbte Anlage sehr wohl allein in einer krankhaften *Reaktionsfähigkeit* bestehen kann, daß diese abnorme Reaktionsfähigkeit sehr wohl auf äußere Noxen beschränkt und auch auf eine bestimmte Noxe in spezifischer Weise beschränkt sein kann. Die krankhafte Anlage des Menschen, der an einem X. p. erkrankt, ist nichts anderes als eine krankhafte Reaktionsfähigkeit auf Licht. Ohne bestimmte Debilitäten

im Keimplasma kann die Krankheit ebensowenig entstehen wie ohne Lichteinwirkung. Die Entstehung und der Verlauf wird bei gegebener Anlage vornehmlich von der Intensität der Lichteinwirkung abhängen; die Anlage selbst kann aber ebenfalls äußerst verschieden sein.

Die Klärung der Begriffe und damit die Klärung der Bedeutung, die dem kranken Keimplasma einerseits, dem Lichte andererseits in der Pathogenese des X. p. zukommt, haben wir der Entwicklung der Vererbungswissenschaften zu verdanken. Die Vererbungsverhältnisse, die Bedeutung der Blutsverwandtenehen bei X. p., ist, dem heutigen Stand der Vererbungslehre entsprechend, neuerdings von *H. W. Siemens* klargelegt und das X. p. den recessiv erblichen Leiden zugereiht worden.

Mit der Bezeichnung „auslösender Faktor“ kommt die pathogenetische Stellung des Lichtes am besten zum Ausdruck; denn die Analogie mit der Auslösung in energetischem Sinne ist dabei naheliegend und erleichtert das Verständnis: ähnlich, wie die potentielle Energie durch „Auslösung“ in kinetische Energie umgewandelt wird, wird auch die abnorme (potentielle, latente) Anlage durch Auslösung (durch Licht) zur Krankheit.

Eine noch größere Schwierigkeit als die begriffliche Scheidung der ursächlichen und auslösenden Momente ergibt sich aus dem Umstand, daß das klinische und anatomische Bild des entwickelten X. p. nicht einfach einer starken Lichteinwirkung entspricht. Die Anfangsstadien, Erytheme und Pigmentationen, sind wohl ohne weiteres als Lichtwirkungen zu erkennen; dagegen widerspricht es der täglichen Erfahrung, Atrophie, Teleangiektasien, Warzen, Carcinome und Angiome als Folgen der Lichteinwirkung zu deuten. Klinische Erfahrungen, vornehmlich die Lehre *Unnas* von der Seemannshaut, sprechen allerdings dafür, daß durch intensive dauernde Einwirkung des Sonnenlichtes die genannten Veränderungen doch ausgelöst werden können; mit der Annahme einer konstitutionellen Lichtüberempfindlichkeit wäre dann das frühzeitige Auftreten und die rasche Entwicklung dieser Alterserscheinungen, die Senilitas cutis praecox, bei X. p. restlos geklärt. Eine Überempfindlichkeit gegen Licht ist aber bei X. p. nicht sicher erwiesen. Wohl aus diesem Grunde findet man auch heute noch Schilderungen des X. p., in denen die Bedeutung des Lichtes schweigend übergangen wird; so erwähnt *Darier* in seinem Grundriß nur den Lichtschutz als therapeutische Maßnahme, ohne auf die pathogenetische Bedeutung des Lichtes hinzuweisen.

Eine systematische Prüfung der Lichtempfindlichkeit finden wir bei *Löw* und bei *Weik*. Ihre Versuchsergebnisse, die meinen Resultaten z. T. widersprechen, sind schwer zu verwerten. Bei *Löw* sind vergleichende Belichtungen an normalen Individuen gar nicht vermerkt. *Weik* hat zwar Kontrollbelichtungen vorgenommen, doch nicht an den gleichen Körperstellen (Belichtung beim Xerodermkranken an der Brust, bei den Kontrollen am Handrücken).

Unsere Kenntnisse über die Lichtbeziehungen des X. p. beruhen vornehmlich auf klinischen Erfahrungen, die in folgendem zusammengefaßt werden können: 1. Beginn der Erkrankung gewöhnlich nach starker Besonnung; 2. Ähnlichkeit der ersten Symptome mit denen des Sonnenbrandes; 3. Lokalisation (mit Ausnahme der Fälle von *Kaposi* und *Duhring*) fast ausschließlich an unbedeckten, dem Licht ausgesetzten Körperteilen; 4. Verschlimmerung durch Lichteinwirkung; 5. therapeutische Wirksamkeit des Lichtschutzes, wobei die Krankheit nicht nur stationär bleiben kann, sondern einzelne Symptome auch ausheilen können; 6. häufiges Vorkommen bei Landleuten, Feldarbeitern usw.,

die ständig dem starken Sonnenlicht ausgesetzt sind; 7. Ähnlichkeit mit der Seemannshaut *Unnas*, deren Zusammenhang mit der Lichteinwirkung im allgemeinen nicht bestritten wird; 8. Auftreten auffallend starker Erytheme nach Sonnenbestrahlungen während des Krankheitsverlaufes. [Diese Eigentümlichkeit hat außer *Lukasiewicz* nach einer brieflichen Mitteilung auch *Jadassohn* beobachtet[1]).]

Wenn auch diese vielfach bestätigten klinischen Angaben bei unvoreingenommener Betrachtung vollkommen genügen und einen Zweifel an der pathogenetischen Bedeutung des Lichtes kaum zulassen, so haben sie die verschiedenen Einwände scheinbar nicht völlig überwunden.

Als ich Gelegenheit hatte, eine mit X. p. behaftete Patientin längere Zeit hindurch zu beobachten, versuchte ich, den Eigentümlichkeiten dieser pathologischen Lichtreaktion experimentell näherzutreten, indem ich prüfte, ob eine Überempfindlichkeit gegen verschiedene Strahlengattungen bei X. p. experimentell nachweisbar ist.

Ich gebe zunächst einen kurzen Auszug aus der *Krankengeschichte.*

Katharina W., 28 Jahre alt, Tochter eines katholischen Landwirtes; Aufnahme 12. III. 1922 in die Heilstätte. Der Vater im 75. Lebensjahre an Altersschwäche gestorben. Mutter gesund. 6 Geschwister angeblich gesund. Die Eltern nicht blutsverwandt; ob jemals Blutsverwandte in der Familie geheiratet haben, kann Pat. nicht angeben; allerdings sind ihr die Familienverhältnisse ihrer Großeltern und sonstigen Verwandten nicht bekannt. Pat. hatte seit der Schulzeit viele Sommersprossen, die auch im Winter nicht verschwanden. Die eigentliche Erkrankung begann erst im 16. Lebensjahr mit einem „Pöckchen“ an der Nase. Trotz Salben wurde dieses immer größer; 2 Monate später Excision, glatte Heilung. Nach 1—2 Jahren an der Stirn rote knotenförmige Hervorwölbung, die sich gleichfalls rasch vergrößerte und operativ entfernt wurde. Allmähliche Verschlimmerung; an Nase, Stirn und Händen immer neue Knoten. Im 20. Lebensjahre wurde die Erkrankung 3 Monate lang mit Salben, Ätzungen usw. behandelt. Seither fand keine systematische Behandlung statt. Eine Abhängigkeit ihres Leidens vom Sonnenlicht ist der Pat. nie bewußt geworden. August 1921 Aufnahme in die Universitäts-Hautklinik Gießen. Therapie: Fernhaltung des Sonnenlichtes mit Hilfe von Ichthyol- und Wismutpasten, Schüttelmixturen, Äsculin, Ultrazeozonsalbe usw. Ferner Aderlässe, Kochsalz- und Normosalinfusionen. Einzelne Tumoren, die keine spontanen Rückbildungserscheinungen zeigten, wurden excidiert. So wurde ein weiteres Fortschreiten des Leidens verhindert. Einzelne Tumoren zeigten deutliche spontane Rückbildung. Schwangerschaft; diese verlief ohne jede Komplikation. Am 9. II. 1922 gebar die Pat. ein kräftiges, gesundes Mädchen. Bei dem Neugeborenen an der Haut keinerlei krankhafte Erscheinungen nachzuweisen.

Status: Mittelhohe, kräftig gebaute Frau in sehr gutem Ernährungszustand. Haare hellblond mit einem Stich ins Rötliche. Irisfarbe blau. Haut des Stammes blaß, weich, geschmeidig. An den Mammae und am Abdomen zahlreiche grobe Venektasien und Striae. Sonst außer einigen Follikulitiden und ganz vereinzelten stecknadelkopf- bis hirsekorngroßen graubraunen Pigmentflecken an der Haut des Stammes nichts Abnormes.

---

[1]) Herrn Geheimrat *Jadassohn* bin ich für seine freundliche Auskunft zu großem Dank verpflichtet.

Lunge, Herz Abdominalorgane o. B.

Gesichtshaut massenhaft mit *Teleangiektasien* besät, so dicht, daß sie diffus gerötet erscheint; wo die Venektasien am deutlichsten hervortreten, ist ein bläulicher Ton zum roten beigemischt. Dazwischen unregelmäßig zerstreute stecknadelkopf- bis pfennigstückgroße braune *Pigmentflecke* und alabasterweiße, zum Teil glänzende glatte *Narben*. Die atrophischen Vorgänge treten jedoch nicht in den Vordergrund des Krankheitsbildes.

Besonders an der Stirn, aber auch an anderen Partien des Gesichtes zahlreiche *warzenförmige Bildungen*, von denen mehrere der Größe einer Haselnuß nahekommen. Die größeren derb infiltriert, mit wallartig erhabenem Rand, an der Oberfläche teils zerklüftet, teils mit Teleangiektasien besät. Unter dem rechten Auge ein kinderfaustgroßer Tumor, mit wallartigem, verhärtetem Rand und geschwürig zerfallener, wuchernder Oberfläche. Die Granulationen des Geschwürsgrundes mit Teleangiektasien durchsetzt. Der Tumor hat bereits das ganze untere Augenlid in Mitleidenschaft gezogen, greift medialwärts auf den Nasenrücken über. Am linken Nasenflügel eine ovale bohnengroße Perforation, inmitten des Tumors. Unter dem linken Auge eine ausgedehnte narbige Atrophie in etwa 2 Markstückgröße an der Stelle eines früher bestandenen Tumors. Die bulbäre Bindehaut beiderseits stark injiziert. Die seitlichen Wangenpartien sind von der Tumorbildung verhältnismäßig verschont; gegen den Hals zu tritt diese immer mehr in den Hintergrund, während dort die Pigmentationen das Krankheitsbild beherrschen. Auch die Teleangiektasien am Hals in geringerer Zahl als im Gesicht. Die Krankheitserscheinungen breiten sich hinten bis zum unteren Rande des Nacken aus, vorn nur bis etwas unterhalb des Kinnes. Die kranken Partien sind scharf gegen die gesunde Haut abgegrenzt.

An beiden *Unterarmen* dieselben Veränderungen wie im Gesicht. Hier treten besonders die buntscheckige Beschaffenheit des Krankheitsbildes und die Sprödigkeit und Trockenheit der Haut in den Vordergrund. Die krankhaften Veränderungen ziehen von der Hand bis knapp oberhalb der Ellenbogengelenke und sind gegen die gesunde Haut scharf abgegrenzt. Die Veränderungen an den Streckseiten deutlicher ausgeprägt als an den Beugeseiten. Die Hohlhände vollkommen verschont. Die Streckseiten der 2. und 3. Phalangen sämtlicher Finger bis auf blasse Pigmentflecke ebenfalls frei. Fingernägel intakt. Am rechten Handrücken ein über walnußgroßes geschwüriges Carcinom mit charakteristischem, wallartigem, verhärtetem Rande und deutlichem Epithelsaum. Kleinere bis bohnengroße Tumoren mit hyperkeratotischen Auflagerungen über beiden Handrücken und Handgelenken.

Die Haut der *Unterschenkel* und *Füße* mit stecknadelkopf- bis bohnengroßen, unregelmäßig gestalteten braunen Pigmentflecken besät. Die medialen und lateralen Flächen beider Füße verschont; desgleichen ein scharf abgegrenzter bandförmiger Streifen, der vor den Knöcheln quer über den Fußrücken verläuft. (Die Pat. gibt auf unsere Frage an, daß sie im aufgeschürzten Rock mit entblößten Unterschenkeln Feldarbeit getan habe. An der Stelle, wo der von Krankheitserscheinungen freie bandförmige Streifen verläuft, soll der Riemen der Sandalen gesessen haben.) An den Nägeln der Zehen zahlreiche Quer- und Längsfurchen.

Die histologische Untersuchung eines zerfallenen Tumors ergab Basalzellenkrebs.

Blut: Erythrocyten 3,6 Millionen; Hämoglobin 80% (Sahli); weiße Blutkörperchen 9600. *37% neutrophile*, 1% eosinophile, 1% basophile Leukocyten; *58% Lymphocyten*; 3% Übergangsformen. Das Blut gerinnt auffallend langsam. (Es war mir aus äußeren Gründen nicht möglich, die Blutgerinnungszeit zu messen.) Blutzucker 0,14%; Reststickstoff 40 mg%.

Urin zucker- und eiweißfrei; Bilirubin, Urobilin, Urobilinogen und Diazoreaktion negativ.

Die Therapie bestand vor allem in der konsequenten Fernhaltung jeder direkten Insolation. (Lichtdichte Verbände, Schleier, Ultrazeozonsalbe.) Gegen die störende Sprödigkeit und Trockenheit an den Extremitäten wurden Seifenwaschungen und Fettsalben mit verschiedenen Zusätzen angewendet.

Krankheitsverlauf ohne Besonderheiten. Nach 3 Monaten ist der Tumor des rechten Handrückens, der schon klinisch alle Zeichen einer malignen Epithelwucherung aufwies, mit glatter, pigmentloser Atrophie abgeheilt. Das Carcinom des Gesichtes ist im wesentlichen unverändert geblieben, vielleicht ist eine minimale Verbreiterung gegen das rechte untere Augenlid eingetreten. Die Sprödigkeit der Haut hat wesentlich nachgelassen. Besonders an den Extremitäten, aber auch an den vom Carcinom verschonten Gesichtspartien ist die Haut weicher und geschmeidiger geworden. Die Zahl der warzenförmigen Erhabenheiten hat sich verringert, und nur ein kleiner Tumor der Stirne hat sich vergrößert und ist geschwürig zerfallen. Die bei der Aufnahme beträchtliche Lymphocytose ist bereits nach einem Monat zurückgegangen (12. IV. Neutrophile 55%, Lymphocyten 41%, Eosinophile 2%, Übergangsformen 2%).

Aus der kurzen Beschreibung des Krankheitsfalles geht hervor, daß es sich um einen vollentwickelten charakteristischen Fall von X. p. handelt mit Pigmentationen, Teleangiektasien, narbigen Atrophien, warzigen Erhabenheiten und echten malignen Tumoren. Der verhältnismäßig späte Beginn der Erkrankung im 16. Lebensjahr ist seit dem Fall von *Schwimmer* nicht mehr als eine Seltenheit zu betrachten. Auffallender ist der Umstand, daß trotz eifriger Nachforschung jede Angabe über sonnenbrandähnliche Anfangserscheinungen fehlt. Offenbar hat in diesem Falle die Krankheit mit Epheliden begonnen, denen ohne erythematöses akut entzündliches Stadium das Stadium der Tumorbildung und der narbigen Atrophie gefolgt ist. In dieser Beziehung entspricht unser Fall eher den erwähnten Fällen von *Kaposi*, *Duhring*. Er unterscheidet sich aber scharf von diesen in seiner Lokalisation. Denn während in den erwähnten Fällen, welche meistens als ein Beweis gegen die pathogenetische Bedeutung des Lichtes angeführt wurden, das Xeroderm sich unregelmäßig über den ganzen Körper verbreitete, beschränkte es sich in unserem Falle genau auf die der Lichteinwirkung ausgesetzten Körperteile. An allen bedeckten Körperteilen war die Haut intakt und gegen die freigetragenen erkrankten Hautpartien scharf abgegrenzt. Besonders auffallend war der durch Sandalenriemen ausgesparte Rand am Fußrücken und die scharfe Abgrenzung an den Unterarmen, die der Abgrenzung der aufgeschürzten Ärmel entsprach. Die verschiedenen Grade der Erkrankung scheinen sogar augenfällig mit den quantitativ verschiedenen Besonnungsintensitäten in Zusammenhang zu stehen: so vor allem das stärkere Befallensein der mehr exponierten Streckseiten der Unterarme, das Freibleiben der Submentalregion und der lateralen Fußflächen, die bei der Arbeit im Sonnenschein meistens beschattet sind, ferner die graduelle Abstufung der Krankheitsentwicklung: stärkste Entwicklung

im Gesicht, schwächer an den Unterarmen, am schwächsten an den Unterschenkeln. Das Freibleiben der Palmae ist dagegen wohl eher auf anatomische Eigentümlichkeit dieser Region, vor allem auf die dicke Hornschicht, zurückzuführen.

Das Befallensein der unteren Extremitäten, das starke Hervorstechen der Teleangiektasien, die Ausheilung maligner Tumoren ist bereits mehrfach beschrieben worden.

Ein besonders ins Auge fallendes Symptom unseres Falles war die hochgradige relative Lymphocytose bei der Aufnahme. Daß dieses bis jetzt nicht beobachtete Symptom ebensowenig zum Wesen der Krankheit gehört wie die mehrfach beschriebene Leukocytose und Eosinophilie, geht schon aus dem Umstand hervor, daß die Lymphocytose nach Einleitung einer palliativen Behandlung rasch zurückging. Eine Zusammenstellung der Blutbefunde bei X. p. findet sich in der Arbeit von *Schonnefeld.*

Untersuchungen auf sensibilisierende Substanzen.

Die spektroskopische Untersuchung des Harnes gab wiederholt ein völlig negatives Resultat. Hämatoporphyrin und andere Hämoglobinderivate waren weder im Phosphatniederschlag (Nachweis nach *Garrod*) noch im amylalkoholischen Extrakt des Urins (nach *Riva* und *Zoja*) nachweisbar. Gallenbestandteile, die als sensibilisierende Substanzen auch in Frage kommen (*Hausmann*), waren ebenfalls nicht vorhanden.

Außer der physikalischen und chemischen Prüfung des Urins habe ich versucht, auf biologischem Wege nach sensibilisierenden Substanzen im Blut zu fahnden. Das Citratblut der Pat. wurde Kaninchen intravenös eingespritzt und die Lichtreaktionsfähigkeit der Tiere vor und nach der Injektion geprüft.

Auszug aus dem Protokoll: Kaninchen, weiblich, grau, 2840 g. — 17. XI. Enthaarung der rechten seitlichen Brust- und Bauchpartien mit Schwefelbarium. 18. XI. Belichtung der enthaarten Gegend mit der *Bach*schen Quarzlampe 10 Min., 75 cm. 19. XI. Leichte Rötung. 21. XI. Deutliche, etwas dunklere Rötung, Verdickung und Trockenheit des Epithels. Die linke seitliche Brust- und Bauchgegend wird mit Schwefelbarium enthaart. Einspritzung von 2 ccm defibrinierten Blutes intravenös. Gleich nach der Injektion Belichtung 10 Min., 75 cm. 22. XI. Links leichte Rötung. Eine wahrnehmbare Sensibilisierung hat nicht stattgefunden. Rechts Schuppung, abnehmende Rötung. 25. XI. Links normale Rückbildung der Rötung. Schuppung.

In ganz ähnlicher Weise verlief der Versuch bei einem zweiten grauen Tiere nach Einverleibung von 5 ccm Citratblut.

Es ist weder auf chemischem noch auf biologischem Wege gelungen, sensibilisierende Substanzen bei unserer Xerodermkranken nachzuweisen. Inzwischen hat auch *Nobl* über negativ ausgefallene Untersuchungen auf sensibilisierende Substanzen im Blute und im Urin berichtet.

Die Konstitutionsanomalie beschränkt sich also scheinbar auf das Hautorgan. Die abnorme Reaktionsfähigkeit ist nur in den Eigenschaften des Hautgewebes und nicht etwa in Anomalien des Gesamtstoffwechsels wie bei Hydroa aestivale zu suchen. In diesem Sinne sprechen auch die völlig negativen Sektionsbefunde.

Bestrahlungsversuche.

Quecksilberquarzlampe: Zur Prüfung der Lichtempfindlichkeit nichtaffizierter Hautstellen wurden zunächst Bestrahlungen mit einer Hallenquarzlampe am Rücken der Patientin vorgenommen. Gleichzeitig wurden 1—2 Kontrollpersonen unter den gleichen Bedingungen bestrahlt.

14. III. Bestrahlung eines fünfmarkstückgroßen kreisförmigen Bezirkes an der rechten Fossa infraspinata. 5 Min., 50 cm Abstand.

15. III. Die Inkubationszeit betrug, ebenso wie bei der Kontrollperson, etwas über 6 Stunden. Nachher beginnende Rötung und ödematöse Schwellung. Die Reaktion ist heute von der des Kontrollfalles nicht zu unterscheiden. Vielleicht ist die Schwellung um einen ganz geringen Grad stärker. Die Rötung ist bei dem Xeroderm und bei der Kontrollperson vollkommen gleich stark und gleich getönt.

18. III. *Die Rötung hält noch immer an,* während bei der Kontrolle bereits seit 2 Tagen neben kleienförmiger Schuppung eine deutliche Bräunung eingesetzt hat, die auf Kosten der Rötung heute deutlich in Erscheinung tritt und eine Rötung nicht mehr erkennen läßt.

20. III. Starke kleienförmige Schuppung. Die Rötung geht jetzt allmählich in eine Bräunung über.

14. IV. Bestrahlung eines kreisförmigen Bezirkes zwischen den Schulterblättern mit einem neuen Brenner der *Bach*schen Höhensonne. 5 Min., 30 cm Abstand.

15. IV. Normale Inkubationszeit, Rötung und Schwellung wie bei den Kontrollen. Beim Xeroderm sind die Ränder des Feldes in etwa 3 mm Ausbreitung stärker gerötet und geschwellt als das Zentrum.

16. IV. Die Entzündungserscheinungen unverändert. *In der Mitte des bestrahlten Feldes sind* makroskopisch deutlich wahrnehmbare, punktförmige, bis hirsekorngroße, runde *Teleangiektasien aufgetreten,* die zum Teil leicht prominent und mit sternförmigen Ausläufern versehen sind. Bei den Kontrollen Rückgang der entzündlichen Erscheinungen.

17. IV. Teleangiektasien weniger deutlich.

18. IV. Teleangiektasien verschwunden.

20. IV. Die Rötung hält noch immer an, während die Kontrollen deutlich pigmentiert sind.

6. V. An der zuerst belichteten Stelle der Pigmentfleck noch deutlich zu erkennen; an der Kontrollstelle kaum wahrnehmbar. *Das vor 3 Wochen belichtete Feld noch immer gerötet,* nur statt der akut entzündlichen lebhaft roten Farbe eine düsterrote, bläulich getönte. Teleangiektasien nicht zu sehen.

Belichtung unter dem Schulterblatt links. Hallenlampe 15 Min., 50 cm Abstand.

7. V. Sehr starke Rötung und ödematöse Schwellung. Minimale blasige Abhebung der Hornschicht. Kein deutlicher Unterschied gegenüber der Normalkontrolle, vielleicht doch etwas stärker.

18. V. Teleangiektasien an der zuletzt belichteten Stelle nicht zu erkennen; das Feld ist noch immer rötlich, während das Kontrollfeld abgeblaßt und leicht pigmentiert erscheint.

23. V. Das Feld vom 6. V. unter dem Schulterblatt ist rötlich-braun. Belichtung unter dem Schulterblatt rechts. Hallenlampe 30 Min., 50 cm Abstand.

24. V. Rötung und entzündliche Schwellung vom selben Grade wie die Kontrolle.

26. V. Feinste punktförmige Teleangiektasien.

29. V. Teleangiektasien verschwunden.

10. VI. und 21. VI. Wiederholte Bestrahlung des pigmentierten Fleckes unter dem Schulterblatt. Hallenlampe 30 Min., 50 cm.

Die zwei letzten Reaktionen verliefen wie die bisherigen. Im Verhältnis zur Kontrolle keine übermäßige Rötung und Schwellung. Erscheinen von Teleangiektasien am 3. bis 4. Tage, Verschwinden derselben am 5. bis 6. Tag. Sehr lang anhaltende Rötung, verzögert einsetzende Pigmentierung, die dann länger anhält als die Pigmentierung der Normalkontrollen.

Die am 23. V. belichtete Stelle war noch nach einem Monat deutlich gerötet. Die früher belichteten Stellen waren zu einer Zeit, in der die Kontrollfelder nicht mehr zu erkennen waren, noch deutlich pigmentiert.

Wenn wir die hier wiedergegebenen Protokolle überblicken, so ergibt sich zunächst, daß eine *Steigerung* der entzündlichen Reaktionserscheinungen im quantitativen Sinne bei Einzelbestrahlungen mit Quarzlicht nicht festzustellen war, soweit man die Erscheinungen makroskopisch vergleichsweise beurteilen kann. Hierzu ist allerdings zu bemerken, daß die individuelle Reaktionsfähigkeit auf Licht auch innerhalb physiologischer Grenzen äußerst schwankend ist. Wenn die Bestrahlungen eine Überempfindlichkeit bei X. p. ergeben hätten, wären 1—2 Kontrollbestrahlungen ungenügend gewesen, um diese Überempfindlichkeit als pathologisch bezeichnen zu dürfen. Die minimalen Unterschiede, die am 15. III. und 7. V. beobachtet wurden, waren zweifellos innerhalb der physiologischen Schwankungsgrenzen gelegen. Eine Lichtüberempfindlichkeit, die sich in übermäßigen Entzündungserscheinungen offenbart, wie sie bei Hydroa vacciniforme von *Möller*, *Ehrmann*, *Jesionek*, *L. Freund* und in neuester Zeit mit Hilfe von Vergleichsuntersuchungen von *Martenstein* experimentell nachgewiesen worden ist, war in unserem Xerodermfalle nicht nachweisbar. Eine Hyperpigmentierung war auch nicht festzustellen[1]).

Hingegen ließ sich ein deutlicher Unterschied gegenüber der normalen Haut im Reaktionsverlauf erkennen: *in einer hochgradig verzögerten Rückbildung der entzündlichen Erscheinungen und der konsekutiven Pigmentierung und im vorübergehenden Auftreten von Teleangiektasien.* Beide Erscheinungen waren unzweideutig stark ausgeprägt. Wenn sich also durch Einzelbestrahlungen eine Überempfindlichkeit auch nicht nachweisen ließ, ergab sich doch eine qualitativ verschiedene Lichtreaktionsfähigkeit. Der verzögerte Rückgang der Lichtentzündung und die Bildung von Teleangiektasien kann auf einen gemeinsamen ursächlichen Faktor, auf eine verminderte Widerstandsfähigkeit der Hautgefäßwände zurückgeführt werden, die sich in mangelnder Elastizität und erhöhter Dehnbarkeit kundgibt. Schon unter physiologischen Bedingungen ist die Rückbildung gleich starker lichtentzündlicher Erscheinungen individuell äußerst schwankend; sie nimmt z. B. einmal 2, das andere Mal 8 Tage in Anspruch. Da solche individuelle Schwan-

[1]) Die stärkere Rötung der Ränder, wie sie auch *Martenstein* bei Hydroa vacciniforme beobachtet hat, kommt auch unter physiologischen Bedingungen vor. Sie ist scheinbar die Folge der Reflexion durch die bedeckenden Schichten. Vgl. *Weik*.

kungen auch bei Applikation derselben Lichtdosis an derselben Körperregion und bei gleicher Lichtempfindlichkeit, d. h. bei einem gleichen Maximum der Reaktion zu beobachten sind, kann dieser Unterschied nur in funktionellen Verschiedenheiten des Hautgefäßsystems gelegen sein, und zwar ist es die Wiedergewinnung des physiologischen Tonus nach der aktiven Hyperämie, die verschieden zu sein scheint. Bei X. p. ist die Fähigkeit zur Wiedergewinnung des physiologischen Tonus bis ins Pathologische herabgesetzt, da die Lichtreaktionen, die normalerweise innerhalb einer Woche abklingen, hier monatelang persistieren können. (Unter „Abklingen" verstehen wir dabei vornehmlich das Verschwinden der makroskopisch wahrnehmbaren arteriellen Hyperämie. Das Persistieren der Pigmentation soll hier nicht näher erörtert werden, da die Abhängigkeit der Depigmentierung von der Dauer entzündlicher Erscheinungen zur Zeit noch nicht diskutabel ist.)

Außerdem äußert sich die herabgesetzte Widerstandskraft der Gefäße im *Erscheinen von* makroskopisch wahrnehmbaren *Teleangiektasien*. Unter physiologischen Bedingungen ist diese Erscheinung nie zu beobachten. Die Teleangiektasien traten erst auf, nachdem die entzündlichen Reaktionserscheinungen ihren Höhepunkt erreicht hatten. Sie stehen demnach mit der reaktiven Hyperämie bzw. Entzündung im Zusammenhang und sind nicht als eine direkte Lichtwirkung, nicht als eine primäre Schädigung der Gefäße durch Licht zu deuten.

Die pathologisch gesteigerte Dehnbarkeit und verminderte Elastizität der Gefäße scheint demnach eine wesentliche Eigenschaft der xerodermatischen Haut und eine Ursache für ihre abnorme Lichtreaktionsfähigkeit darzustellen. Die vererbte Gefäßminderwertigkeit kann dann natürlich die durch Alter erworbene Gefäßinsuffizienz und ihre Folgen vortäuschen.

Doch ist bei der Bewertung der Bedeutung, die den Gefäßanomalien der Xerodermkonstitution zukommt, Vorsicht geboten. Vor allem muß berücksichtigt werden, daß in unserem Falle die Teleangiektasien das klinische Bild in auffallender Weise beherrschen; dies wurde aber bekanntlich nur bei einem geringen Bruchteil der beschriebenen Fälle beobachtet. Es ist fraglich, ob auch solche Fälle, in denen Teleangiektasien nur in geringerer Zahl vorhanden sind, auf die Lichteinwirkung mit Teleangiektasien reagieren würden. Man könnte sogar daran denken, daß in unserem Falle die gesteigerte Dehnbarkeit und verminderte Elastizität der Gefäße unabhängig von der xerodermatischen Hautkonstitution bestehen. In diesem Sinne könnten auch die auffallend reichlichen Teleangiektasien der Mammae und des Unterleibes, die sich im Laufe der Schwangerschaft entwickelten, gedeutet werden. Diese Teleangiektasien betrafen verhältnismäßig tiefgelegene und große Venen, ihr Charakter war deutlich abweichend von den feinsten punkt- und sternförmigen Verästelungen im xerodermatischen und im belichteten Herde. Offenbar wurden durch die Dehnung in der Schwangerschaft große Venen betroffen, während das Licht zur Dilatation der oberflächlichsten feinsten Gefäße führte. Die Annahme einer vom X. p. unabhängigen Funktionsanomalie der Gefäße scheint aber doch erzwungen zu sein, besonders wenn man bedenkt, daß die Teleangiektasien zu den charakteristischsten Symptomen des X. p. gehören und nur äußerst selten

vermißt werden. Immerhin muß eine Bestätigung meines Befundes bei den verschiedenen Typen des Xeroderms abgewartet werden.

Es ist ferner zu beachten, daß wir in den sog. essentiellen Teleangiektasien ein Krankheitsbild kennen, dem zweifellos eine ähnliche Gefäßanomalie zugrunde liegt, bei der aber weitere konsekutive Erscheinungen nicht vorkommen. Ich hatte keine Gelegenheit, die Lichtreaktionsfähigkeit solcher Individuen zu prüfen; ich vermute aber, daß sie mit einer länger andauernden Hyperämie auf Licht oder andere hyperämisierende Agenzien reagieren würden. Bemerkenswert ist, daß Teleangiektasien sich im Gesicht häufig mit Epheliden vergesellschaften.

Die nähere Prüfung der verschiedenen Strahlengattungen ergab, daß die abnorme Reaktionsfähigkeit auf die ultravioletten Strahlen zu beziehen ist. Eine Überempfindlichkeit gegen die sichtbaren Strahlen der Quarz-Quecksilberlampe, gegen die Wärmestrahlen einer Solluxlampe und gegen mittelharte Röntgenstrahlen war bei der gegebenen Versuchsanordnung nicht nachweisbar.

Blau-Uviolglasfilter, Hallenquarzlampe 50 cm Abstand: 13. V. Bestrahlung eines fünfmarkstückgroßen kreisförmigen Bezirkes an der linken Rückenseite unterhalb des Schulterblattes; Jesioneklampe mit Blau-Uviolglasfiltern.

14. V. Reaktion weder bei der Pat. noch bei den Kontrollen.

15. V. Bestrahlung der symmetrisch gelegenen Stelle rechts.

16. V. Keine Reaktion.

6. VI. Wiederholte Bestrahlung des Feldes vom 13. V. 1 Stunde.

7. VI. Minimale, kaum wahrnehmbare Verfärbung der bestrahlten Fläche. Kein Unterschied zwischen der normalen und der xerodermatischen Haut.

8. VI. Die Reaktion nicht mehr wahrnehmbar.

Das von uns angewandte Blaufilter schneidet bei 300 $\mu\mu$ ab. Eine Überempfindlichkeit gegen die Strahlen höherer Wellenlänge der Quecksilberquarzlampe liegt demnach nicht vor.

Solluxlampe: Die Interscapulargegend wurde vom 18. VI. bis 28. VI. täglich je $^1/_2$ bis 1 Stunde mit der kleinen Solluxlampe bestrahlt. Der Abstand wurde je nach der subjektiven Verträglichkeit gewählt. Die Wärme wurde angenehm empfunden. Nach 10 Tagen minimale Pigmentierung, die den normalen Grad nicht überschreitet.

Eine Abnormität der Reaktion auf strahlende Wärme war nicht festzustellen.

Röntgenbestrahlungen: Apparatur: Rekord-Instrumentarium von *Reiniger Gebbert* und *Schall* mit aufrechtstehendem Induktor, 30 cm Funkenlänge und Apexunterbrecher. Siederöhre von Müller, Hamburg.

26. VI. Bestrahlung eines pfennigstückgroßen Feldes an der rechten Regio supraspinata mit Bleiglastube. Fokushautdistanz 18 cm, Röhrenhärte 10 Whe., $^1/_2$ mm Aluminiumfilter, 5 X, 2 MA ($^1/_2$ HED).

30. VI. Keine Reaktion. Bestrahlung der Regio supraspinata links. 13 X, $^1/_2$ mm Aluminium, sonst dieselben Bedingungen (9/10 HED).

30. VII. Reaktionserscheinungen fehlen — trotz täglicher Kontrolle des Bestrahlungsfeldes.

Eine Überempfindlichkeit gegen die angewendete Röntgenstrahlenqualität war nicht vorhanden.

Die Entstehung von Teleangiektasien bei X. p. ist nach den obigen Versuchsergebnissen der Einwirkung von ultravioletten Strahlen zuzuschreiben, während wir über die Entstehung der Atrophien und der Tumoren durch die Bestrahlungsversuche keinen Aufschluß erhalten haben.

Schon auf Grund der klinischen Beobachtungen ist die Annahme naheliegend, daß Atrophien und Tumoren nur nach langdauernder „chronischer" Lichtwirkung zustande kommen. Meine Bestrahlungsversuche sind in dieser Beziehung mangelhaft, da ein und dasselbe Feld höchstens 3 mal bestrahlt worden ist.

Wieweit die Entstehung von epithelialen Tumoren auf die Einwirkung des Sonnenlichtes zurückgeführt werden darf, ist noch nicht klargestellt. *Hyde* und besonders *Dubreuilh* deuten ihre klinischen Erfahrungen in diesem Sinne. Besonders sind es aber die klinischen Eigenheiten der Seemannshaut und der senilen Keratose, die im Sinne einer provokatorischen Wirksamkeit des Lichtes sprechen.[1]) Bekanntlich führt das Licht schon unter physiologischen Bedingungen zu einer gesteigerten Neubildung der Epithelien, wobei diese Wirkung inselförmig verschieden sein kann. So ist es auch verständlich, daß unter pathologischen Bedingungen, sei es durch übermäßige Lichteinwirkung, sei es durch erhöhte Empfindlichkeit, durch erhöhte „Resonanz" der Basalzellen, epitheliale Neubildungen entstehen. In dieser Weise können die Verrucae planae juveniles mit ihrer Lokalisation an den Händen und im Gesicht, mit ihrer Pigmenthypertrophie und den degenerativen Vorgängen im Rete nach den Angaben *A. Miecks* u. a. auch durch Licht hervorgerufen werden. Ich selbst hatte Gelegenheit, bei einem Kinde die Entstehung von planen Warzen im Laufe einer energischen Lichtbehandlung zu beobachten.

Das 11 jährige Mädchen kam in unsere Heilstätte wegen Halslymphdrüsentuberkulose und Skrophuloderm zur Aufnahme. Damals fand sich eine einzige linsengroße plane Warze am linken Handrücken. Etwa 1 Monat nach Einleitung der allgemeinen Lichtbehandlung vermehrten sich allmählich die Warzen in der Umgebung der Mutterwarze. Zu gleicher Zeit entstanden an der Stirn zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße bräunliche Erhabenheiten, die sich allmählich zu typischen juvenilen Warzen entwickelten. Die histologische Untersuchung eines solchen Gebildes ergab die charakteristische Struktur: hochgradige Verlängerung der interpapillaren Zapfen und Verbreitung des Rete Malpighi.

Das zeitliche Zusammentreffen von Lichteinwirkung und Auftreten von Warzen im Gesicht, nachdem die einzelstehende Warze am Handrücken schon seit 1 Jahr bestanden hatte, ist wohl nicht als einfacher Zufall zu deuten, zumal derartige Beobachtungen seit der Veröffentlichung *Miecks* nicht einzeln dastehen.

Die Entstehung von Warzen nach Lichteinwirkung wird demnach auch bei X. p. dem Verständnis keine grundsätzlichen Schwierigkeiten bereiten. Der circumscripte Charakter dieser Neubildungen ebenso wie die Fleckförmigkeit der Pigmentationen steht in einem scheinbaren Gegensatz zu dem diffusen Charakter der Lichteinwirkung. Diese Ungleichmäßigkeit läßt sich aber auf den mosaikartigen Aufbau der Haut zurückführen, der, wie aus der Lehre von den Naevi und der Tier-

[1]) Vgl. auch *Weik*, S. 396.

zeichnung hervorgeht, keimplasmatisch bedingt ist. Diese mosaikartige Beschaffenheit kommt auch bei physiologischen Lichtreaktionen deutlich zum Ausdruck. Sie ist also nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell vorhanden. *Jesionek* hat als erster die Entstehung von Epheliden in diesem Sinne gedeutet.

Um die große Neigung der Xerodermhaut zur Epithelwucherung restlos zu erklären, muß demnach eine Überempfindlichkeit gegen die germinative Kraft des Lichtes angenommen werden, die experimentell nicht bewiesen werden konnte. Die Tendenz der immer weiter gereizten epithelialen Wucherungen zu frühzeitiger maligner Entartung könnte zum Teil durch die degenerativen und atrophischen Vorgänge im Bindegewebe bedingt sein. Die atrophischen Vorgänge ihrerseits scheinen aber mit der verminderten Widerstandsfähigkeit der Gefäße und mit den sich daraus ergebenden Anomalien der Blutversorgung im Zusammenhang zu stehen.

Vom lichtpathologischen Standpunkte aus sind aber gerade die atrophischen Vorgänge im Bindegewebe am schwersten zu deuten. Ist doch die charakteristischste Eigenschaft der physiologischen Lichtreaktion an der Haut, daß sie auch bei Anwendung extrem hoher Intensitäten immer zu einer Restitutio ad integrum führt und ohne jegliche Schädigung des Bindegewebes ausheilt. Ist es nun tatsächlich die Lichtreaktion des Bindegewebes, die bei X. p. eine dauernde Schädigung nach sich zieht, und ist dafür die nachgewiesene Minderwertigkeit des Gefäßsystems verantwortlich? Oder handelt es sich um eine direkte Lichteinwirkung auf das Bindegewebe, derart, daß das Licht durch die Xerodermhaut tiefer als normal eindringt? — Das sind Fragen, die uns zu der wichtigen Analogie führen, die zwischen den klinischen und histologischen Bildern des X. p. und der Röntgenschädigung besteht. Auf diese Analogie machten zuerst *L. Freund* und *Oppenheim* aufmerksam, und sie wird seither fast in jeder Publikation hervorgehoben. Auch in unserem Falle war sie so in die Augen springend, daß sie geradezu eine Veranlassung zu differentialdiagnostischen Erwägungen bot.

Diese Analogie verleitete *Gougerot* zu der Annahme, daß im Sonnenlicht besondere, den Röntgenstrahlen ähnliche Strahlen enthalten seien, die diese Erscheinungen auf prädisponierter fragiler Haut hervorrufen.

Diese erzwungene Annahme *Gougerots* beruht auf der Voraussetzung, daß die Röntgenreaktionen, die wir an der Haut zu sehen bekommen, direkte Röntgenstrahlenwirkungen darstellen. Indessen ist auf Grund physikalischer Erfahrungen und nach den Versuchen von *Krönig* und *Friedrich* so gut wie sichergestellt, daß die Röntgenwirkung im Gewebe ein sekundärer Vorgang ist. Die biologischen Wirkungen der Röntgenstrahlen kommen erst durch ihre Absorption zustande, und diese ist gleichbedeutend mit ihrer Umwandlung in andere Energieformen, hauptsächlich in Elektronenemissionen und in Wärme. Die Elektronenemissionen, die durch Röntgenstrahlen und durch ultraviolettes Licht

im biologischen Objekt erzeugt werden, unterscheiden sich nur in der Geschwindigkeit, in der Wucht, mit der die Elektronen hinausgeschleudert werden. Die Empfindlichkeit des Objekts gegen ultraviolettes Licht kann aber sehr wohl eine erhöhte Geschwindigkeit der Elektronenemissionen nach sich ziehen, und dementsprechend kann die Wirkung der ultravioletten Strahlung sich der Röntgenstrahlenwirkung nähern. Dies ist besonders bei dauernder Einwirkung des Sonnenlichtes auf ein empfindliches Objekt zu erwarten, während bei geringerer Energiezufuhr (bei kurzdauernden Einzelbestrahlungen) die Empfindlichkeit zum Teil verdeckt bleiben kann.

Unsere Versuche zeigten, daß sich, sofern eine abnorme Empfindlichkeit nachweisbar ist, diese in spezifischer Weise auf das Ultraviolett beschränkt, und daß eine Überempfindlichkeit gegen Röntgenstrahlen nicht besteht. Dieses Resultat ist mit dem Gesagten gut vereinbar. Denn eine geringgradige Verschiebung der Gewebszusammensetzung kann schon eine mächtige Beschleunigung der relativ trägen Elektronenemissionen durch Ultraviolett herbeiführen, während diese Sensibilisierung die mächtigen Geschwindigkeiten, die durch Röntgenstrahlung entstehen, gar nicht zu beeinflussen braucht.

Eine spezifische Überempfindlichkeit gegen nie nachgewiesene Strahlungen anzunehmen, wie es *Gougerot* getan hat, ist demnach mindestens überflüssig. Wahrscheinlicher ist jedenfalls, daß die energetisch hochwertigere Röntgenstrahlenwirkung durch die pathologische Empfindlichkeit des Gewebes gegen ultraviolette Strahlung vorgetäuscht wird.

Eine Verschiedenheit der Absorptionsverhältnisse bei X. p. konnte ich nicht nachweisen. Hierauf gerichtete, mit photographischem Papier angestellte Versuche scheiterten an den Schwierigkeiten, gleichmäßig dicke Hautschnitte herzustellen. Aber daß die Strahlen tiefer eindringen würden als durch die normale Haut, ist an sich eine unwahrscheinliche Annahme. Denn die nachgewiesenen Veränderungen sprechen in dem Sinne, daß die Vorgänge im Bindegewebe, Degeneration und Atrophie, nicht auf die primäre Lichtabsorption zu beziehen sind, sondern auf die reaktiven Erscheinungen, deren Abnormität in den Anomalien des Gefäßsystems begründet ist.

Wir sind noch weit entfernt, die Konstitutionsanomalie des X. p., auf der seine pathologische Lichtreaktionsfähigkeit beruht, ihrem Wesen nach zu verstehen. Auf Grund der obigen Versuche und Ausführungen kann aber angenommen werden, daß im Vordergrund dieser Anomalie — neben einer Ultraviolettüberempfindlichkeit der Epithelgermination — eine pathologisch verminderte Widerstandskraft der Hautgefäße im Vordergrund steht.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von vollentwickeltem X. p. mit hochgradiger Lymphocytose beschrieben.

Sensibilisierende Substanzen sind im Urin nicht nachweisbar. Die Lichtempfindlichkeit kann mit dem Blut der Pat. auf Tiere nicht übertragen werden. Die Empfindlichkeit ist demnach, im Gegensatz zum Hydroa vacciniforme, nicht im Gesamtstoffwechsel, sondern allein in der Organkonstitution der Haut begründet.

Eine Steigerung der physiologischen Reaktionserscheinungen ist durch Einzelbestrahlungen mit Quecksilberquarzlicht nicht nachweisbar. Dagegen ist der Reaktionsverlauf insofern abnorm, als die Rückbildung der Lichtentzündung stark verzögert ist und auf dem Höhepunkt der Lichtentzündung Teleangiektasien auftreten. Diese Abnormität der Reaktionsfähigkeit, die auf einer verminderten Widerstandskraft der Hautgefäßwände beruht, besteht nur gegen ultraviolettes Licht. Eine Überempfindlichkeit gegen sichtbare Lichtstrahlen, gegen Wärmestrahlen und gegen Röntgenstrahlen ist nicht vorhanden. Wie es aus der Entstehung von Verrucae planae juveniles nach Lichtbehandlung hervorzugehen scheint, können durch die germinative Kraft des Lichtes epitheliale Neubildungen entstehen. Die Empfindlichkeit ist dabei immer auf umschriebene Hautinseln mosaikartig beschränkt. Die Neigung der warzigen Tumoren zur malignen Entartung bei X. p. wird mit den narbig atrophischen Vorgängen im Bindegewebe, die narbige Atrophie ihrerseits mit der Minderwertigkeit des Gefäßsystems in Zusammenhang gebracht.

Die Bedeutung der Analogie, die zwischen dem Bilde des X. p. und den Röntgenschädigungen besteht, wird in Zusammenhang mit der Hypothese *Gougerots* erörtert.

Literatur.

Besnier und *Doyon*, Maladies de la peau par *Kaposi*, traduction **2**, 236. 1891. — *Darier*, Grundriß der Dermatologie, S. 249. Berlin 1913. — *Dubreuilh*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1907, Nr. 6. — *Duhring*, zitiert nach *Löwenbach*. — *Ehrmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **77**, 163. 1905. — *Freund, L.*, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 5. — *Freund, L.* und *Oppenheim*, Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 12. — *Gougerot*, zitiert nach Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **4**, 506 und **7**, 390. — *Hyde*, zitiert nach Dermatol. Zentralbl. **14**, 339. 1906. — *Jesionek*, Prakt. Ergebn. a. d. Geb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**, 413. 1912. — *Jesionek*, Biologie der Haut, S. 121. Leipzig 1916. — *Kaposi*, Hautkrankheiten, S. 736. 1899. — *Krönig* und *Friedrich*, Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie, S. 210. Berlin, Wien 1918. — *Löw*, Dermatol. Zeitschr. **13**, 488. 1906. — *Löwenbach*, *Mracek*, Handbuch **3**, 272. 1904. — *Lukasiewicz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **33**, 37. 1895. — *Martenstein*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 300. 1922. — *Mieck, A.*, Inaug.-Diss. Gießen 1909. — *Möller*, Bibl. med. 1900, S. 58. — *Neisser*, Vierteljahrschr. f. Dermatol. u. Syphilis **47**. 1883. — *Nobl*, Wien. dermatol. Ges. Sitzung v. 4. V. 1922; siehe Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, 326. — *Pick*, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis **1**. 1884. — *Schonnefeld*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **104**, 47. 1910. — *Schwimmer*, zitiert bei *Besnier* und *Doyon*, l. c. S. 235. — *Siemens, H. W.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **132**, 206. 1921. — *Unna*, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **4**, 277. 1885. — *Hahn* und *Weik*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **87**, 371. 1907.

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Sklerodermieartige Lichtdermatose.

Von

C. Kreibich.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Mai 1923.)

Im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **104** beschrieb ich einen Fall von „Neurodermitis alba": 47jährige Frau. Seit 2 Jahren Jucken über der Schulter, Brust, Gesicht. Im Gesicht, hinter den Ohren das Bild der Lichenifikation. Stirne und Wangen, Hautoberfläche glänzend. Hals, Brust bis zur 4. Rippe, Nacken, Schulter die Haut etwas verdickt, pigmentiert, von zarten rosaroten, weißen Linien durchzogen, teils den Spaltrichtungen, teils anscheinend dem kratzenden Finger entsprechend. (Linien vom Sternum gegen das Kinn zu.) Die Haut in den weißen Streifen ist sklerodermieartig glänzend. Daneben runde, vielleicht etwas polygonale, weiße, mehr plane Flecke vom Charakter auffallend weißer atrophischer Narben von glänzender Oberfläche. Diese Flecke finden sich vorwiegend am Rükken und Oberarmen.



Abb. 1.

Mit Rücksicht auf das angegebene Jukken, Verlauf der Streifen deutete ich die Veränderungen als eigenartiges Scheuerungsphänomen bei einer besonders disponierten Haut. Über die eigenartige Disposition der Haut konnte

damals nichts ausgesagt werden. Eine seither erschienene Beobachtung und ein eigener Fall erklären diese Disposition und lassen dieselbe auch für obigen Fall möglich erscheinen.

Günther beschreibt folgenden Fall: 47jähriger Mann, Alkoholiker. Hämatoporphyrin im Harn. Abortive Form einer hämorrhagischen Hydros vacciniforme. Pigmentation nach stärkerem Erythema solare, sklerodermieartige Verdickung der Gesichtshaut, nach einem halben Jahre „Skleroderma" an den Schläfen und beiden Unterarmen. An den Händen finden sich, von dunklem Pigment umgeben, Narben. Hier war der Grund in der Sensibilisierung durch Hämatoporphyrin gegeben. Das gleiche ist der Fall in der nun zu beschreibenden Beobachtung.

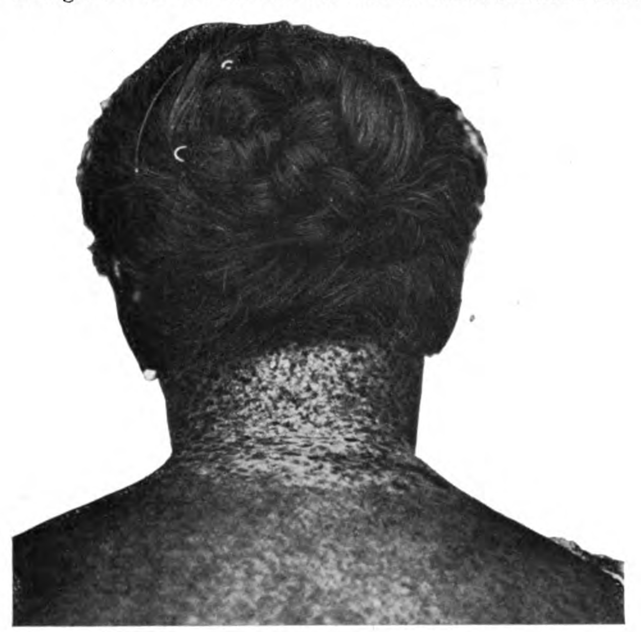


Abb. 2.

H., Ludmilla, 46 Jahre alt. Schwere Alkoholikerin wegen Deputatwein. Hautleiden begann im Juli 1921 mit Schwellung und Rötung beider Handrücken nach starker Sonnenbestrahlung. Am nächsten Tag Blasenbildung. Im Juni 1922 das gleiche Leiden nach starker Sonneneinwirkung während des Wäscheaufhängens. Im September 1922 tritt hierzu Rötung und Schwellung der Hals- und Gesichtshaut, angeblich keine Blasenbildung, doch Krusten in der Schläfengegend, wo sich jetzt deprimierte Narben finden. Kein Juckreiz, doch starkes Brennen. Im Spätherbst 1922 entstanden dann die weißlich-narbigen Stellen am Hals und im Gesicht. Die Pat. ist für gewöhnlich dem Licht nicht ausgesetzt. Urin dunkelweingelb, enthält große Mengen von Hämatoporphyrin.

Status praesens: Über beiden Vorderflächen der Mammae eigenartige Rotfärbung der Haut, mit einem cyanotischen Einschlag, etwa ähnlich einem Höhensonnenerythem am 2. Tag nach der Bestrahlung. In dieser persistierend geröteten Haut treten ohne Schuppung zarte weiße, glänzende Flecke auf, die entschieden auf Bindegewebsveränderungen zurückzuführen sind und der Weißfleckenkrank-

heit vergleichbar sind. Gegen das Manubrium sterni häufen sich diese weißen Stippchen, konfluieren zu einem breiten Halbmond. Innerhalb desselben ist die Haut weiß, glänzend, sklerodermieartig verdickt, hat aber doch nicht die plattenartige Konsistenz der echten Sklerodermie. Von ähnlicher Beschaffenheit ist die gesamte Halshaut mit wechselnder Intensität der Veränderung. Die stärkste Weißfärbung entspricht dem Halsansatz über der Clavicula, während die Unterkiefergegend weniger intensiv verändert ist. Sehr stark wieder sind die Veränderungen an der seitlichen Halshaut, und hier entsteht durch Pigment zwischen der weißen Haut Tigerung. Am intensivsten ist die Nackenhaut verändert, weiße



Abb. 3.

sklerodermieartige Beschaffenheit, Verdickung der Haut, Pigmentflecke und Teleangiektasien. Aber auch hier nicht das Konsistenzgefühl der Sklerodermie, in der Höhe der Vertebra prominens beginnt sich die konfluierte Veränderung wieder in einzelne Flecke aufzulösen, die in einer düster cyanotischen Haut sitzen, die bis in die Mitte des Rückens reicht. An den Streckseiten der Unterarme ist die Haut verdickt, fühlt sich derb an, hier von der Konsistenz universeller Sklerodermie, oberflächlich von einem eigenartigen Glanz, der durch Bindegewebsveränderung im Papillarkörper bedingt sein mag. Am Handrücken die weißen Veränderungen noch deutlicher, härter, sich fast plattenartig anfühlend, bis zu den Phalangen reichend. Rechts viel stärker als links, daneben überpigmentierte Inseln. Gesicht sowie die Nackenhaut sich derb verdickt anfühlend, an der Oberfläche weiße, glänzende Flecke mit Hyperpigmentation abwechselnd, wodurch ein recht entstellendes Aussehen resultiert. An den Schläfen einige echte variolaartige

Narben. Während des Spitalsaufenthaltes bildet sich unter Massage das pastöse Ödem etwas zurück, die oberflächlichen Veränderungen verbleiben.

Da die Excision energisch verweigert wurde, so kann der anatomische Ablauf nur nach den klinischen Veränderungen und nach der Anatomie des obigen Falles von Neurodermitis alba vermutet werden. Sieht man das Wesen der echten Sklerodermie in einer dystrophischen Kollagenhypertrophie, bei welcher die geringen entzündlichen Veränderungen nur parallellaufen, vielleicht nur Folge eines der Bindegewebsveränderung verwandten Gefäßprozesses sind, so ist hier bei den Lichtfällen wohl das Primäre in Veränderungen der Gefäße zu vermuten, deren Folgen sich sekundär am Kollagen äußern. Hierin mag wohl auch der Grund liegen, daß man nur von sklerodermieähnlichen Erscheinungen reden kann.

Ich habe bei Beschreibung des Falles von Neurodermitis alba darauf hingewiesen, daß die Weißfleckenkrankheit sich ähnlich, besonders vorn an der Brust, zwischen den Schulterblättern lokalisiert. Obige Lichtdermatose legt nahe, den Harn derartiger Fälle auf Hämatoporphyrin zu untersuchen.

Zur Biologie der Hautpilze.
I. Mitteilung.

Von
Prof. Dr. med. **Franz Blumenthal**
und
Dr. med. **Asta von Mallinckrodt-Haupt.**

(Aus der Universitätsklinik für Hautkrankheiten zu Berlin [Direktor: Professor Dr. *G. Arndt*].)

(Eingegangen am 17. Mai 1923.)

Bei der Erforschung der für die Hautpathologie wichtigen Hyphomyceten stand lange Zeit die Morphologie der Pilze im Vordergrunde. Besonders die grundlegenden systematischen Untersuchungen von *Sabouraud*, die zur Auffindung einer großen Anzahl von Varietäten und Arten führten, nahmen das Interesse voll in Anspruch.

Um sichere Vergleiche zwischen den einzelnen gezüchteten Stämmen anstellen zu können, ist als Grundbedingung eine absolute Konstanz der Nährböden nötig.

Eine Fülle von Arbeiten beschäftigt sich mit dem Vorkommen bekannter und neuentdeckter Arten in den verschiedenen Ländern und bei bestimmten Krankheitsformen. Im Gegensatz hierzu finden sich physiologische Untersuchungen an den Pilzen nur spärlich in der Literatur.

Erst die Auffindung des Trichophytietoxins durch *Plato* und besonders die Untersuchungen über Immunität bei Pilzerkrankungen von *Bloch*, die sich auf den Befunden von *Truffi*, *Neisser*, *Citron* u. a. aufbauten, haben das Interesse für die sekretorischen Stoffwechselvorgänge neu belebt. Eine große Reihe von Autoren haben sich mit der Wirkung und der Natur des Trichophytins befaßt. Diese Arbeiten haben einmal die Pathogenese der Pilzkrankheiten wesentlich geklärt und gezeigt, daß auch die Trichophytie eine Allgemeinerkrankung des Körpers darstellt, Befunde, auf die wir an anderer Stelle bereits ausführlich eingegangen sind. Andererseits haben sie auch therapeutischen Erfolg in der spezifischen Trichophytinbehandlung gezeitigt. Erst in letzter Zeit begann man sich eingehender auch mit physiologisch-chemischen Fragen zu beschäftigen, um die Biologie der Hyphomyceten zu klären.

Äußere Umstände kamen diesen Bestrebungen entgegen. Es ist seit mehreren Jahren in Deutschland nicht möglich, französische Maltose und Pepton zu erhalten, und man ist daher nicht imstande, eine strenge Klassifikation im Sinne *Sabourauds* durchzuführen, da die meisten Pilzarten nur auf dem Original-*Sabouraud*-Nährboden typisches Wachstum zeigen. Auch amerikanische Untersuchungen (*Weidmann*, *Fred* und *Thomas*, *Miller*), die mit einer Reihe französischer und amerikanischer Präparate durchgeführt wurden, haben ergeben, daß bei Züchtung auf amerikanischer Maltose und Pepton zwar einzelne Pilze ihr charakteristisches Aussehen behalten, andere aber, z. B. Lanosum und Equinum, nicht zu klassifizieren sind.

Die genannten Autoren gelangen schließlich zu der Folgerung, daß französisches Pepton ebenso unentbehrlich sei wie französische Maltose, um Kulturen von dem Aussehen zu erzielen, das *Sabouraud* angegeben hat.

Auch *Grütz*, der sich mehrere Jahre eingehend mit dieser Frage beschäftigt hat, stellt fest, daß die Gefahr besteht, daß der Konnex mit der nach dem *Sabouraud*schen System übernommenen, international gewordenen Pilznomenklatur verloren geht. Es gibt seiner Ansicht nach 2 Möglichkeiten: Entweder wir finden eine Zusammensetzung von Pilznährböden, aus deutschen Reagenzien, auf denen die Hautpilze genau so charakteristisch wachsen wie auf dem Milieu d'épreuve, oder wir stellen die deutsche Pilzforschung auf eigene Füße, indem wir ihr ein eigenes Fundament bauen. Er selbst schlägt den ersten Weg ein und hat bereits mit einigen Maltosepräparaten relativ gute Resultate erzielt.

Es lag nun nahe, Züchtungsversuche auf verschiedenen Nährböden von bekannter chemischer Zusammensetzung zu machen und die Assimilationsfähigkeit der verschiedenen Pilzarten zu prüfen, ähnlich wie dies bei der Typhus-Paratyphus-Coligruppe u. a. mit Erfolg durchgeführt wurde, und ferner zu versuchen, sekretorische Vorgänge für die Unterscheidung der Pilze auszunutzen, um so Merkmale zu erhalten, die neben den morphologischen für die Unterscheidung der Pilzarten von Wichtigkeit sind.

Anfänge zu derartigen Untersuchungen sind bei *Sabouraud* und *Plaut* zu finden. *Sabouraud* stellt als erste Forderung für das Studium der bisher fast noch gar nicht erforschten chemischen Vorgänge bei den Pilzen die Züchtung auf chemisch bekannten Nährböden. Schon vor längerer Zeit hatte der eine von uns (*Blumenthal*) derartige Untersuchungen in Angriff genommen, die sich besonders auf die Gärungsfähigkeit bezogen, ohne zu greifbaren Resultaten zu kommen. In neuerer Zeit hat dann *Hammerschmidt* sich mit diesen Fragen beschäftigt. Er hält die von *Sabouraud* und anderen Autoren versuchte Unterteilung der Trichophytie in eine größere Anzahl von Arten bzw. Varietäten bloß auf Grund des Aussehens von Massenkulturen auf künstlichen, wenn auch gleichmäßig zusammengesetzten Nährböden wegen der geringen Konstanz dieser Merkmale für nicht befriedigend und nicht zu einer Artdiagnose für ausreichend. Besonderen

Wert legt er für die Differenzierung der Arten auf die Fruktifikationsformen der Hyphomyceten in Epidermismikrokulturen, die aus Nährböden mit Zusatz von sterilisierten Epidermiszellen bestehen, und ferner auf ihr Verhalten gegen Neutralrot; das Neutralrot wurde sowohl in festen als auch flüssigen Traubenzucker-Pepton-Nährböden benutzt. In beiden Fällen erzielte er die gleichen Resultate.

Auf Grund dieses Einteilungsprinzipes unterschied er bei den in Graz zur Beobachtung gelangten Trichophytiefällen zwei Gruppen, von denen morphologisch die eine ungefähr dem Gypseum, die andere mehr dem Lanosum entsprechen soll. Die Gruppe, die sich durch frühzeitige, reichliche, einfache Sporenbildung auf kurzen, meist unverzweigten, zweizeilig angeordneten Conidienträgern auszeichnet und keine Spindeln, keine Wickeln oder Trauben bildet, läßt Neutralrotagar unverändert, während Mycel und Sporen Neutralrot in sich speichern. Die B-Gruppe ist charakteristisch durch anfängliche Bildung eines bloßen Luftmycels. Die Sporenbildung tritt erst viel später und immer auf einzelne Stellen der Kultur beschränkt auf, Spindeln, Wickeln und vor allem dichte Trauben werden an den Enden von Haupt- und Nebenästen gebildet, Neutralrotagar wird entfärbt, während der Pilz selbst den Farbstoff nicht aufweist.

Diese Befunde stellen den ersten Versuch dar, zu einer tiefer begründeten Systematik der Pilze zu gelangen, und wir werden im Laufe unserer Untersuchungen auf dieselben noch näher zu sprechen kommen.

Bei unseren Untersuchungen über die Immunität bei Pilzerkrankungen sind wir, von zweierlei Gesichtspunkten aus, dazu übergegangen, die obenerwähnten Untersuchungen des einen von uns wieder aufzunehmen. Erstens wollten wir den Abbau komplizierter Nährböden, speziell die Toxinbildung in denselben studieren; zweitens lag uns daran, festzustellen, inwieweit der Pilz imstande ist, aus einfachen Nährböden Toxine, resp. komplizierte chemische Stoffe aufzubauen.

Diese Fragestellung verlangte als erstes einmal Untersuchungen über das Wachstum der Pilze auf komplizierten und einfachen Nährböden, ähnlich wie sie als Hungerversuche an Bakterien von *Braun*, *Cahn-Bronner*, *Voges*, *Kisch*, *van Loghem*, *Reiner-Müller*, *Proskauer* und *Beck*, *Kühne*, *Braun* und *Schäffer*, *Wallengren*, *Hassner* u. a. bei Bakterien usw. ausgeführt worden sind, und ferner die Feststellungen, inwieweit bei Benutzung der verschiedenen Nährböden bei den einzelnen Pilzarten Unterschiede im Wachstum und in der Möglichkeit, Toxine und höhere chemische Stoffe zu bilden, sich finden lassen. In dieser Richtung decken sich unsere Bestrebungen mit den obenerwähnten von *Hammerschmidt*.

Die erste Mitteilung unsererseits soll sich mit diesem Vorstudium befassen. Wir hoffen, in Kürze über weitere Resultate berichten zu können.

Unsere Versuche wurden mit 15 Stämmen angestellt, die zum größten Teil aus dem *Sabouraud*schen Institut (wir benutzten Pariser Originalstämme, da mit unseren heutigen Nährböden eine Identifizierung neugezüchteter Stämme einwandfrei nicht möglich ist) in Paris

stammten; nur 2 davon, das Achoreon Quinckeanum und Galinae waren von uns selbst gezüchtet worden[1]). Morphologisch ließen sich 3 größere Gruppen unterscheiden, die Favus-Gruppe, Achorion Schönleini, Galinae und Quinckeanum — Farbstoffgruppe Rosaceum, Violaceum und 2 Stämme Vinosum — dann Lanosum, Gypseum, Fumatum, Fulvum, Sulfureum, Accuminatum und Crateriforme — und schließlich ein Stamm von Epidermophyton inguinale.

I.

Bei unseren Untersuchungen arbeiteten wir zunächst fast ausschließlich mit flüssigen Nährböden, und zwar wurden in einfache Reagenzröhrchen ungefähr 10 ccm Flüssigkeit eingefüllt. Wir benutzten diese Versuchsanordnung, nachdem wir festgestellt hatten, daß selbst unter streng anaeroben Bedingungen sich üppiges Wachstum zeigte. Es wurde daher auf Oberflächenwachstum keine Rücksicht genommen. In den meisten Fällen trat, wenigstens an der Oberfläche, ein reichliches Pilzwachstum zutage. Daneben ließen aber auch alle anderen Teile des Nährbodens deutliches Wachstum der Pilze erkennen. Nur bei einigen Pilzsorten von schwerem spezifischen Gewicht (Achorion Schönleini z. B.) fand das Wachstum ausschließlich am Grunde des Gefäßes statt.

Als Nährböden wurden eiweißfreie Medien benutzt. Wir gingen dabei von dem auch sonst in der Bakteriologie vielfach verwendeten *Uschinsky*-Nährboden (Bestandteile s. S. 463), auf dem z. B. Cholera-, Diphtherie-, Schweinerotlauf-, Tetanus- und Typhusbacillen ebenso üppig wie auf Bouillon wachsen, und von dem sog. *Asparagin*-Nährboden aus, denen wir zunächst 4% Zucker hinzusetzten. Bei unseren weiteren Versuchen ließen wir nun systematisch die einzelnen Substanzen, die den Nährboden bildeten, fort, und gelangten auf diese Weise zu immer einfacheren Nährmitteln, in die wir die Pilze verimpften.

Bei der Beurteilung der Resultate ergeben sich insofern noch immer Schwierigkeiten, als an und für sich das Wachstum der einzelnen Pilzarten schon auf dem bekannten *Sabouraud*schen Nährboden verschieden üppig ist. So wachsen Lanosum, Crateriforme, Accuminatum, Fulvum sehr stark, während Violaceum, Rosaceum, Vinosum langsam und wesentlich spärlicher fortkommen. Man wird also bei den Feststellungen darauf achten müssen, daß man diese natürliche Wachstumsenergie der Pilze beim Ablesen der Resultate in Betracht zieht.

Da ja bekanntlich die Pilze, wenn sie von einem guten, üppigen Medium in ein für sie weniger geeignetes verpflanzt werden, noch über

[1]) Die Kultur dieser Stämme ist auch auf unseren Nährböden charakteristisch.

Nährstoffe verfügen, die sie in ihrer Substanz aufgespeichert haben, so haben wir die Resultate erst verwertet, nachdem die Pilze zwei, meistens drei Passagen in den entsprechenden Nährflüssigkeiten durchgemacht hatten und die einzelnen Passagen monatelang auseinanderlagen. Auf diese Weise waren wir sicher, daß alle in früheren Nährböden aufgespeicherten Nährstoffe aufgezehrt waren. Tatsächlich sahen wir in der ersten Passage in einzelnen Fällen noch gutes Wachstum, wo in der zweiten Passage das Wachstum vollständig aufhörte.

Die Untersuchungen brachten nach zwei Richtungen hin Klarheit. Erstens zeigten sie, ob sich bestimmt zusammengesetzte Medien überhaupt als Nährböden für Hyphomyceten eignen und ferner, ob auf einem bestimmten Nährboden Wachstumsunterschiede zwischen den einzelnen Hyphomycetenarten bestehen.

So ist ein wesentlicher Unterschied in der Eignung als Nährböden für Hyphomyceten zwischen den beiden, obenerwähnten, in der Bakteriologie viel gebrauchten eiweißfreien Nährböden vorhanden. Während der *Uschinsky*-Nährboden sich als ein sehr gutes und brauchbares Medium für Hyphomyceten erwies und ungefähr den peptonhaltigen Nährböden an Üppigkeit des Wachstums entsprach, erwies sich der *Asparagin*-Nährboden als sehr wenig geeignet, und nur einzelne Pilze wie Fulvum und Sulfureum, die über eine besonders große Wachstumsenergie verfügen, gedeihen auf diesen Nährböden noch üppig, während die übrigen Pilze nur wenig oder gar nicht auf ihm fortkommen. Bei reicher Sauerstoffzufuhr, wie sie auf festem Nähragar statthat, ist das Wachstum auf *Asparagin*-Nährböden wesentlich besser.

Hier dient allerdings der Agar als Nährstoff, denn auf einen Nährboden verimpft, der nur aus Agar und 0,5% JKochsalz bestand, zeigten die meisten Kulturen deutliches, wenn auch langsames, spärliches Wachstum.

Versuche mit Uschinsky-Nährboden unter Fortlassung einzelner Bestandteile.

In einer Versuchsreihe wurden aus dem *Uschinsky*-Nährboden alle stickstoffhaltigen Stoffe fortgelassen, und die uns zur Verfügung stehenden Hyphomycetenpilze wurden in einen Nährboden gebracht, der aus den übrigen Stoffen: Salzen, Glycerin und Zucker bestand. Ferner wurde in einer weiteren Versuchsreihe auch der Zucker fortgelassen, und schließlich in einer dritten das Glycerin, so daß nur noch die anorganischen Salze übrig blieben. Dann untersuchten wir mit 6 Pilzstämmen (Achorion Schönleini, Galinae, Prichophyton violaceum, vinosum, lanosum und fulvum) von der Stickstoffreihe noch einige nicht in dem *Uschinsky*-Nährböden enthaltene Aminosäuren, Ammoniumsalze, Nitrat und Nitrit, außerdem wurde ein Gypseum-, Ful-

vum- und Lanosumstamm auf Maltose, Manit, Rohrzucker und Milchzuckerlösungen gezüchtet. Es wurden folgende Nährböden verwendet:

I. *Uschinsky*-Nährboden + Zucker:

Asparagins. Natrium	0,35%
Ammon. lacticum	0,6 %
Glucose	4 %
Glycerin	4 %
Magnesiumsulfat	0,4 %
Dikaliumsulfat	0,2 %
Chlornatrium	0,5 %
Chlorcalcium	0,01%

II. Stickstoffhaltige Nährböden:

a) Aminosäuren:

1. Natr. asparagin. . . . . 2% + NaCl 0,5%
2. Natr. asparagin. 2%
3. Glykokoll 2%
4. Leucin 2%
5. Metaamidobenzoesäure 2%
6. Paraamidobenzoesäure 2%
7. Orthoamidobenzoesäure 2%

b) Ammoniumsalze 2 proz.

1. Milchsaures Ammonium.
2. Bernsteinsaures Ammonium.
3. Ameisensaures Ammonium.
4. Essigsaures Ammonium.
5. Buttersaures Ammonium.
6. Oxalsaures Ammonium.
7. Ammoniumphosphat.
8. Ammoniumsulfat.
9. Ammoniumchlorat.

c) Nitrat und Nitrit 0,3%.

1. Kaliumnitrat.
2. Kaliumnitrit.

III. Stickstoffreie Nährböden:

a) Zucker und deren Abbauprodukte.

1. Glucose 3% + Glycerin 3% + Salze.
2. Glucose 3% + Salze.
3. Glucose 3% + NaCl 0,5%.
4. Glucose 3%.
5. Manit 3%.
6. Maltose 1%—50%.
7. Milchzucker 3%.
8. Rohrzucker 3%
9. Stärke 1%
10. Milchsaures Natrium 3%
11. Kohlensaures Natrium 3%
12. Oxalsaures Natrium 3%

b) Glycerin.

1. Glycerin . . . . 3% + Salze
2. Glycerin . . . . 3% und 25%.

c) Anorganische Salze:

1. Salze des *Uschinsky*-Nährbodens.
2. NaCl 0,5%
3. Physiologische Kochsalzlösung.
4. Aqua destillata.

Die anorganischen Salznährböden bestanden aus:

Magnesiumsulfat . . . . 0,4 %
Dikaliumphosphat . . . . 0,2 %
Chlornatrium . . . . 0,5 %
Chlorcalcium 0,01%

Wie schon oben erwähnt, wachsen auf *Uschinsky*-Nährboden die Pilze ebenso üppig wie auf eiweißhaltigem Nährboden. Ausgehend vom *Uschinsky*-Nährboden wurde zuerst das asparaginsaure Natrium und im Anschluß daran eine Reihe andere Aminosäuren geprüft.

Das asparaginsaure Natrium zeigte sich als ein sehr guter Nährboden für sämtliche Pilze: Das Wachstum war fast ebenso üppig wie im *Uschinsky*-Nährboden. Benutzte man zur Lösung anstatt destillierten Wassers 0,5 proz. Kochsalzlösung, so trat nicht, wie vermutet, eine Vermehrung des Wachstums ein, sondern im Gegenteil, das Wachstum zeigte eine leichte Hemmung. Wir stehen hier vor der merkwürdigen Tatsache, daß durch Zusatz von Kochsalz in geringer Konzentration eine Wachstumshinderung eintritt, ein Befund, für den wir eine Erklärung nicht haben. Bei den übrigen Aminosäuren fanden wir kein ähnliches Verhalten.

Untersucht wurden ferner Glykokoll, Leucin und von den zyklischen Aminoverbindungen ortho-, meta- und para-Amidobenzoesäure.

Glykokoll stellt einen sehr guten Nährboden dar. Die Pilze wachsen bedeutend besser, als in reiner Asparagin-Natriumlösung, ungefähr ebensogut wie im *Uschinsky*, während z. B. der Paratyphus B-Bacillus, der auch in Asparagin üppig wächst, Glykokoll nicht zu seinem Aufbau verwerten kann. Leucin ließ schließlich nur geringes Wachstum erkennen. In meta- und ortho-Aminobenzoesäure war das Wachstum von vornherein spärlich, während es in para-Aminobenzoesäure ungefähr dem Leucin entsprach. Nach einigen Wochen trat aber in sämtlichen Aminobenzoesäurelösungen ein krystallinischer Niederschlag auf, und die Pilze gingen in kurzer Zeit zugrunde. Dieser Niederschlag bildete sich auch in den nicht beimpften Röhrchen, ist also nicht auf eine fermentative Wirkung der Pilze zurückzuführen.

Die Ammoniumsalze der organischen Säuren lassen nur ein geringes Wachstum erkennen. Die Myceelien von Trichophyton Fulvum und

Achorion Galinae zeigen auf einigen derselben erhebliches Wachstum, so auf milchsaurem Ammonium, ameisensaurem Ammonium und oxalsaurem Ammonium. Auch anorganische Ammoniumsalze lassen noch in manchen Röhrchen Wachstum erkennen, speziell das Ammoniumphosphat. In anderen stickstoffhaltigen anorganischen Salzen: Kaliumnitrat, Kaliumnitrit war kein Wachstum vorhanden.

Das Wachstum auf reinen Traubenzucker- und Glycerinlösungen, ebenso auf reinen Salznährböden und auf Kombinationen dieser Stoffe untereinander war durchweg spärlich. Nur das Achorion Galinae zeigte in Glucosesalzlösung gutes Wachstum. Relativ am besten wuchsen die Pilze noch auf einem Nährboden, der nur aus Glycerin und anorganischen Salzen bestand und keinen Zucker enthielt.

In Traubenzuckerlösungen allein findet kaum ein Wachstum statt, setzt man aber Kochsalzlösung hinzu, so daß der Traubenzucker in isotoner Kochsalzlösung gelöst ist, so tritt bei einer Reihe von Pilzen Wachstum auf, besonders ausgeprägt bei Gypseum, Accuminatum und Sulfureum. Auch in reiner Glycerinlösung tritt mäßiges Wachstum auf.

Wesentlich besser ist das Wachstum auf Maltose, Manit und Milchzucker. Dies geht aus Versuchen hervor, die wir mit einem Gypseumstamm auf Lösungen verschiedener Zuckerarten anstellten.

Es wurden im Erlenmeyerkolben 3 proz. Zuckerlösungen in destilliertem Wasser beimpft. Am besten war das Wachstum auf Maltoselösungen, am geringsten auf Rohrzucker. Auf Milchzucker und Manit hielt sich das Wachstum in mäßigen Grenzen. Auch in Stärkelösungen trat geringes Wachstum ein.

Schließlich wurden noch die Abbauprodukte der Kohlenhydrate wie Milchsäure, Oxalsäure und Kohlensäure in Form von Natriumsalzen verwendet. Nur bei milchsaurem Natrium zeigte sich geringes Wachstum. In den Kontrollröhrchen mit $^1/_2$ proz. und physiologischer Kochsalzlösung und in Aqua destillata trat kein Wachstum auf.

Es war ferner die Frage zu entscheiden, wie sich Hyphomyceten auf verschiedenen Konzentrationen von Maltoselösungen verhalten, da ja die Möglichkeit besteht, daß die Pilze bei großen Zuckermengen infolge der starken Säurebildung oder durch Wasserentziehung zugrunde gehen. So konnte z. B. *Smith* für das Bacterium coli folgendes feststellen: Impft man auf 1 proz. Traubenzucker Bouillon mit Bacterium coli, so hört das Wachstum bald auf, die schwachtrübe Bouillon klärt sich in einigen Tagen. Impft man 0,2—0,5 proz. Traubenzuckerbouillon, so nimmt die Gärung einen anderen Weg, die schwache Säure wird durch starke Alkalibildung und Gärung im offenen Schenkel abgestumpft, das Wachstum wird nicht bedeutend. Beim Trichophyton gypseum wurde eine analoge Beobachtung nicht gemacht. Das Wachstum ist üppig auf einer Lösung von 10—20%, auch in einer 25 proz. und 50 proz.

Lösung zeigte sich nach anfänglicher Hemmung üppiges Wachstum. In einer 25proz. Glycerinlösung können sich die Pilze nicht weiter entwickeln.

Dies Verhalten entspricht demjenigen der Bakterien. So hat der eine von uns (*Blumenthal*) in systematischen Versuchen zusammen mit *E. Levy* und *Marxer* für die verschiedensten Bakterien festgestellt, daß hochprozentige Glycerinlösungen nicht nur wachstumshemmend wirken, sondern die vegetativen Formen sogar abgetötet werden.

Das makroskopische Aussehen der Pilze läßt nur im *Uschinsky*-Nährboden und in Glykokoll einigermaßen charakteristisches Wachstum erkennen, in allen übrigen Nährböden wachsen die Pilze als ein Gewirr von weißlichen mehr oder minder durchsichtigen Fäden. Auch mikroskopisch zeigt sich deutlich eine Schädigung der Pilze in den einfacheren Nährböden.

Analoge Erscheinungen fand auch *Braun* bei Proteusbacillen, die bei längerer Unterernährung zwar nicht an Zahl abnahmen, aber kleiner und schmäler wurden und die Geißeln verloren. Auch die Paratyphus B-Bacillen wachsen im Milchsäure-Ammoniumnährboden schlechter als in Bouillon und verlieren fast alle Geißeln. Ebenso sahen Cholerabacillen, die *Voges* auf einer Mischung von Leitungswasser, destilliertem Wasser, Ammonium lacticum und organischen Salzen züchtete, derartig verkümmert und verkrüppelt aus, daß erst die nachfolgende Aussaat auf Agar und Gelatine mit Sicherheit gestattete, sie als Cholerabakterien anzusprechen.

Zusammenfassend läßt sich demnach sagen, daß die von uns untersuchten Pilze sämtlich auf eiweißfreien Nährböden zu wachsen vermögen. Die Aminosäuren bilden im allgemeinen eine gute Stickstoff- und Kohlenstoffquelle. Ammoniumsalze werden von den meisten nur schlecht verwertet, und zwar entsprechend der Assimilierbarkeit ihrer Kohlenstoffverbindungen. Die Hautpilze sind demnach anspruchsloser als eine Reihe von Bakterien, z. B. Typhus- und Paratyphus A-Bacillus. So konnte *Kisch* für die letztgenannten Bakterien nachweisen, daß schon beim Asparagin der Stickstoffnährwert ganz von der gleichzeitig dargebotenen Zuckerart abhängt. Zusammen mit Manit war es unverwertbar, mit Rohrzucker trat üppiges, mit Traubenzucker gutes Wachstum ein.

Nitrat und Nitrit wird von Hyphomyceten nicht verwertet. Natürlich soll damit nicht gesagt sein, daß diese Substanzen nicht doch als Nährstoffe in Betracht kommen könnten, wenn gleichzeitig noch andere Nährstoffe vorhanden wären. Hiergegen spricht allerdings, daß für die Hefepilze die Schädlichkeit der Nitrite nachgewiesen ist.

Von besonderer Wichtigkeit scheint die Frage, ob die Hyphomyceten die Fähigkeit besitzen, bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung zu wachsen, d. h. ob sie imstande sind, ihren Stickstoffbedarf aus der

Luft zu decken. Hierzu wäre nötig festzustellen, einmal ob sie auf reinen Zuckerlösungen bei Luftzufuhr wachsen, und ferner, ob sie bei Luftabschluß kein Wachstum zeigen. Die diesbezüglichen Untersuchungen werden in der folgenden Mitteilung näher beschrieben werden.

Die einzelnen Zuckerarten bilden verschieden gute Nährstoffe, an erster Stelle steht Maltose. Auch Stärke wird angegriffen und zum Aufbau von Leibessubstanz verwendet. Die Ansicht *Bodins*, daß Saccharose gar nicht verwendbar ist, da den Pilzen das Ferment, um die Saccharose in Invertzucker zu verwandeln, fehlt, konnten wir nicht bestätigen. Zwar zeigte sich in 3proz. Rohrzuckerlösung nur geringes Wachstum, doch trat dasselbe gleichmäßig von Passage zu Passage auf, der Rohrzucker mußte also bis zu einem gewissen Grad verwendet werden.

Was die Verwertbarkeit des Glycerins als Nahrungsmittel anbelangt, so gehen die Ansichten darin auseinander. *Sabouraud* schreibt, Glycerin verändert die Form der Kulturen, ohne daß man feststellen kann, daß es in irgendeiner Weise assimiliert wird. *Bodin* stellt eine Verwertbarkeit des Glycerins überhaupt in Abrede, *Verusjky* konnte feststellen, daß es zusammen mit Zucker die Assimilation von Zucker erleichtert, eine Beobachtung, die auch *Kisch* beim Tuberkelbacillus machte. Wir fanden keine deutliche Verbesserung des Wachstums in Zuckerlösungen durch Glycerinzusatz. In einer reinen 3proz. Glycerinlösung war das Wachstum fast aller Pilze nur mäßig; auf dem Glycerinsalznährboden war es aber besser als auf Glucose und Salze.

Aus dem Vorstehenden geht hervor, daß zum Wachstum der Hyphomyceten stickstoffreie Nährböden verwendet werden können, d. h. daß die Pilze den Stickstoff, den sie zu ihrem Aufbau brauchen, aus der Luft beziehen können.

Werden die Pilze mittels eines Berkefelder Filters abfiltriert, so konnten in den Filtraten auch in viele Monate alten Kulturen niemals höhere Stickstoffverbindungen nachgewiesen werden; Eiweiß- und Biuretreaktion verliefen stets negativ.

Was die Wachstumsenergie der einzelnen Pilzarten anbelangt, so war dieselbe sehr verschieden, und man kann Gruppen von leichter und schwerer wachsenden Pilzen unterscheiden. So zeigt Achorion Schönleini, Trichophyton rosaceum, vinosum, crateriforme und sulfureum im allgemeinen nur eine geringe Neigung zum Wachstum in den oben angeführten Nährböden, während Lanosum, Fulvum, Achorion Galinae und Epidermophyton inguinale stärkere Wachstumsenergie besitzen. Doch scheint es sich hier nicht um durchgreifende, sondern nur um graduelle Unterschiede zu handeln. Das wird besonders deutlich, wenn man das Verhalten der Hyphomyceten mit der Typhus-, Paratyphus- und Coligruppe vergleicht. Während sich Paratyphus B- und Colibacillen in bezug auf die brauchbare Stickstoffquelle ganz

gleich verhalten und Ammoniak verwerten können, sind Paratyphus A und die meisten Typhusstämme nicht imstande, Ammonium oder selbst viele Aminosäuren zu assimilieren. Bei diesen untereinander so nah verwandten Bakterien sind demnach wesentliche Unterschiede in der Fähigkeit, Stickstoff zu assimilieren, vorhanden. Überhaupt lassen sich bei den Dermatophyten prinzipielle Unterschiede nicht feststellen, so daß, wenigstens was die synthetischen Fähigkeiten anbelangt, eine sehr enge Verwandtschaft zwischen den einzelnen Gruppen bestehen muß.

Was die Farbstoffbildungen betrifft, so trat bei den verschiedensten auch für gewöhnlich nicht farbstoffbildenden Pilzen in manchen Nährböden Gelb- bis Rosafärbung auf, nicht nur in stickstoffhaltigen, sondern z. B. auch in reinen Glycerinlösungen.

Erwähnt sei noch, daß Rosaceum, Violaceum und Vinosum auch auf gewöhnlichen *Sabouraud*-Nährböden farblos wachsen, wenn sie streng anaerob gehalten werden, ohne jedoch diese Fähigkeit, Farbstoffe zu bilden, zu verlieren. Läßt man sie nach längerer Zeit, selbst nach einem Jahr, wieder aerob wachsen, so zeigen sie die charakteristische Färbung.

Schließlich wurden die Pilze aus den verschiedenen Nährböden, in denen noch Wachstum stattgefunden hatte, wieder auf gewöhnliche Maltose-Peptonnährböden verimpft, um festzustellen, ob sich unter optimalen äußeren Bedingungen die durch die Unterernährung herbeigeführten Schädigungen wieder ausgleichen. Natürlich eignen sich die Hyphomyceten wegen ihres langsamen Wachstums nicht so gut zur Klärung dieser Frage, wie z. B. der Proteusbacillus, bei den *Braun* nach 30 Passagen auf Hungernährböden eine Rückkehr zur Norm feststellen konnte. Auch bei den Versuchen *Feilers* kehrten die Typhusbacillen, sowohl die Carbol- wie die Hungerstämme, unter günstigen Bedingungen rasch wieder zur Norm zurück. Unsere Versuche ergaben bei der Rückimpfung aus allen Nährlösungen, in denen Wachstum stattgefunden hatte, bei fast allen Pilzstämmen gutes Wachstum, teils noch charakteristisch, teils pleomorph.

II.

Bei dem Studium der von den Dermatophyten abgesonderten löslichen Stoffe stand naturgemäß die Toxinbildung im Vordergrund des Interesses, und nach der Auffindung des Trichophytietoxins durch *Plato* haben sich zahlreiche Autoren mit dieser Frage beschäftigt. Prinzipielle Unterschiede zwischen den einzelnen Stämmen lassen sich auch in dieser Hinsicht nicht feststellen. Der erste, der mit einer größeren Anzahl von Stämmen Immunisierungsversuche an Meerschweinchen anstellte, war *Lombardo*. Er fand hierbei keinen Unterschied in der Hautreaktion; auch *Bloch* kommt zu dem Resultat, daß die Immunität und Allergie nicht artspezifisch ist. Kulturell einander

fernstehende Pilze verhalten sich genau wie der infizierende Stamm. Ebenso schreiben *Buschke* und *Michael* in ihrer zusammenfassenden Arbeit über Biologie und Ausbreitung der Fadenpilzerkrankungen der Haut:

„Der Streit zwischen Unitätslehre und solchen, die eine Mehrheit der Erreger annehmen, ist durch *Sabouraud* zugunsten der letzteren entschieden. Doch ergeben die immunisatorischen Versuche von *Bloch*, daß es sich hierbei um eine Reaktion handelt, die der ganzen Gruppe der Trichophytie- und Mikrosporiestämme eigen ist, und daß das *Quincke*sche Achorion dieselbe Reaktion aufweist. Auch zwischen endo-ekto und ektothrix-Formen ergab sich ebensowenig ein Unterschied wie zwischen groß- und kleinsporigen Formen. Man kann daher die genannten Unterschiede nicht als so grundlegend auffassen, daß wir durch solche Differenzierungen unterschiedene Gruppen als eigene Arten auffassen dürften."

Unbestritten ist eine Ausnahmestellung des Achorion Schönleini.

Sabouraud bestreitet eine völlige Gleichartigkeit der Toxine. Zwar konnte er Meerschweinchen, die mit einem einer tiefen Trichophytie entstammenden Pilz immunisiert waren, mit Mikrosporie und Favus nicht reinfizieren, doch gelang ihm Reinfektion mit Trichophytiestämmen nach dem Überstehen einer Mikrosporie oder eines Favus. Unsrer Ansicht nach könnte es sich aber bei diesen Vorgängen sehr wohl um Unterschiede rein quantitativer Natur handeln.

Wir selbst konnten die Erfahrungen *Blochs* bei unseren Immunitätsversuchen, über die wir an anderer Stelle bereits ausführlich berichtet haben, bestätigen. Auch zeigten von Stämmen der gleichen Art, z. B. von zwei Gypseum-Stämmen, die unter ganz gleichen Bedingungen gewachsen waren, der eine außerordentliche Giftigkeit, der andere nur mäßige Toxinbildung.

Was die Fermententwicklungen der Hyphomyceten anbelangt, so war dieselbe bisher noch nicht eingehend studiert worden. Immerhin liegen hier schon einige Angaben vor. So ist seit langem bekannt, daß die Hyphomyceten ein proteolytisches Ferment bilden, und imstande sind, Gelatine zu verflüssigen. Schon 1889 versuchte *Roberts* eine Klassifizierung der Dermatomyceten nach diesem Gesichtspunkte, ohne jedoch zu einem Resultat zu kommen. Auch *Mac Fadyen* und besonders *Truffi*, *Bodin* und *Gauthier* haben sich eingehender mit der Natur dieser Fermente beschäftigt. Bei unseren Versuchen gingen wir so vor, daß wir 3 Versuchsreihen in Gelatinenährböden anlegten, und zwar setzten wir einer 10 proz. Gelatinelösung einmal eine 1 proz. Pepton-, dann 3 proz. Glucose- und 1 proz. Pepton-, 3 proz. Maltose- und 1 proz. Peptonlösung zu. Bei sämtlichen Pilzen tritt eine Verflüssigung des Nährbodens ein. Doch bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Pilzarten in bezug auf die Stärke des proteolytischen Ferments. Vor

allem ist die Schnelligkeit der Verflüssigung nicht gleichmäßig, im allgemeinen allerdings proportional zum Wachstum, wie schon *Sabouraud* angibt. Hierbei bestehen aber bemerkenswerte Ausnahmen. So wächst das Achorion Schönleini relativ langsam entsprechend seinem allgemeinen Wachstumscharakter. Trotzdem tritt sehr schnell eine vollständige Verflüssigung des Gelatinenährbödens ein, während Fulvum trotz schnellsten Wachstums nur eine langsame Verflüssigung zeigt. Eine Hemmung der Verflüssigung durch Glucose, wie sie *Plato* angibt, konnten wir nicht feststellen, im Gegenteil trat die Verflüssigung in einem reinen Gelatine-Peptonnährboden am langsamsten ein. Dies hängt wohl mit der Vorliebe der Pilze für Kohlenhydrate und dem daraus resultierenden rascheren Wachstum zusammen. Dagegen scheint der Sauerstoff eine Rolle bei der Wirkung dieses Ferments zu spielen, eine Beobachtung, die auch *Truffi* erwähnt. Die Verflüssigung begann stets an der Oberfläche, und selbst wenn am Boden der Reagenzröhrchen Wachstum stattfand, trat dort keine Verflüssigung ein.

Auffallend ist, daß bei einzelnen Pilzen, wie Trichophyton accuminatum, gypseum, sulfureum, fulvum, lanosum, crateriforme, Achorion Quinckeanum und Gallinae eine starke Braunfärbung auftritt, während Violaceum, Rosaceum, Achorion Schönleini sie vermissen lassen. Dies scheint mit der Wachstumsenergie der Pilze zusammenzuhängen. Denn die stark wachsenden Pilze zeigen sie, während sie bei schwach wachsenden fehlt. Die Braunfärbung tritt sowohl in Zuckernährböden als auch in zuckerlosen Nährböden auf, in letzteren allerdings schwächer.

Die Gährungsversuche in Gährungsröhrchen mit flüssiger 3proz. Maltose und Traubenzuckernährböden ergaben bei allen Stämmen bis auf Lanosum negative Resultate. Nur bei diesem sammelte sich im geschlossenen Schenkel Gas an.

Was die Neutralrotversuche, auf welche *Hammerschmidt* seine Klassifizierung aufbaut, anbelangt, so sahen wir zwischen den einzelnen Pilzen keinerlei Unterschiede im Sinne *Hammerschmidts* auftreten, nur einzelne besonders stark wachsende Pilze, wie Fulvum, hellen das Neutralrot auf. Auch Gypseum, das ziemlich stark wächst, zeigte eine leichte Entfärbung. Natürlich ist es möglich, daß sich unter den von uns untersuchten Pilzstämmen zufällig keiner der Gruppe B *Hammerschmidts* fand. Unserer Ansicht nach handelt es sich aber hier nicht um prinzipielle Unterschiede, sondern um Unterschiede in der Wachstumsenergie der Pilze. Eine Speicherung des Neutralrots in den Mycelien und Sporen der Pilze ließ sich mikroskopisch nicht mit Sicherheit feststellen.

Um einen Einblick in den chemischen Abbau der Nährböden zu bekommen, haben wir zunächst mit dem auf fast allen Nährböden gut wachsenden Trichophyton fulvum Versuche angestellt. Auf diese Weise suchten wir uns über die

Säure- und Alkalibildung zu orientieren. Zu diesem Zweck wurde eine Reihe von Röhrchen mit Lackmus versetzt, und zwar wurde in je 10 ccm Nährflüssigkeit 1 ccm Lackmus gegeben.

Von den Nährböden zeigten

Alkalische Reaktion:

Asparaginnatrium + NaCl
reines Asparaginnatrium
Glykokoll
Leucin
kohlensaures Ammonium
Kaliumnitrat
Kaliumnitrit
Glycerin
Maltose
Rohrzucker
milchsaures Na
kohlensaures Na
reiner Salznährboden
0,5 proz. Kochsalzlösung
physiologische Kochsalzlösung
destilliertes Wasser.

Saure Reaktion:

*Sabouraud*nährboden
*Uschinsky*nährboden
Asparaginglucose
buttersaures Ammonium
Glucoseglycerine
Glucosesalze
Glucose + NaCl
Glucose allein.

Neutrale Reaktion:

milchsaures Ammonium
ameisensaures Ammonium
bernsteinsaures Ammonium
oxalsaures Ammonium
essigsaures Ammonium
Ammoniumphosphat
Ammoniumsulfat
Ammoniumchlorat
Milchzucker.

Von den stickstoffhaltigen Nährböden zeigten demnach die Aminosäuren allein, Glykokoll, Leucin, Asparaginnatrium, sowie Asparaginnatrium + NaCl, ferner Kaliumnitrat und -nitrit alkalische Anfangsreaktion, während sämtliche Ammoniumverbindungen bis auf eine neutral reagierten. Buttersaures Ammonium sowie alle Nährböden, welche außer Stickstoffverbindungen noch Zucker, Glycerin oder anorganische Salze enthielten — *Sabouraud*nährboden, *Uschinsky*, Asparaginglucose — reagierten sauer.

Glycerin in Verbindung mit Glucose und Salzen reagierte sauer, nur mit Salzen alkalisch. Von den Kohlenstoffverbindungen reagierten Maltose und Rohrzucker alkalisch, Glucose zusammen mit den anorganischen Salzen, nur mit Kochsalz und allein sauer, Milchzucker neutral.

Lösungen, die nur anorganische Salze enthielten, 0,5 proz. und physiologische Kochsalzlösung sowie destilliertes Wasser zeigten alkalische Reaktion.

In Glucose-Glycerin-Salze-Nährboden und in milchsaurem und kohlensaurem Natrium trat kein Wachstum auf, so daß diese Lösungen zu dem Versuch nicht verwendet werden konnten.

Bei den alkalischen Nährböden blieben nach Pilzwachstum unverändert:

Asparaginnatriumlösung
anorganische Salze
physiologische Kochsalzlösung
destilliertes Wasser.

Zeigten stärkere Blaufärbung:

Glykokoll
Leucin
Asparaginnatrium + NaCl.

Rotfärbung trat auf bei:

Kaliumnitrat
Maltose
Rohrzucker
Glycerine + Salznährboden
0,5 proz. Kochsalzlösung.

Bei kohlensaurem Ammonium trat über Rotfärbung wieder Blaufärbung auf; ebenso bei Kaliumnitrit. Auch bei Maltose zeigte sich schließlich wieder schwache Alkalibildung.

Von den sauren Nährböden blieben unverändert:

*Sabouraud*nährboden
*Uschinsky*nährboden
Asparaginglucose
Glucose + Salze.

Blaufärbung trat auf bei:

buttersaurem Ammonium.

In Glucose-NaCl-Lösung und in reiner Glucoselösung trat über Blaufärbung Burgunderrotfärbung auf. Stärkere Säurebildung zeigte sich in keinem Nährboden. Im *Uschinsky*nährboden trat schließlich eine Entfärbung ein.

Von den neutralen Nährböden wurden alkalisch:

Ammoniumsulfat
essigsaures Ammonium
milchsaures Ammonium
ameisensaures Ammonium
bernsteinsaures Ammonium.

Säurebildung trat auf in:

oxalsaurem Ammonium
Ammoniumchlorat
Ammoniumphosphat
Milchzucker.

Bei Ammoniumsulfat, milchsaurem, ameisensaurem und bernsteinsaurem Ammonium trat über mehr oder weniger starker Rotfärbung Blaufärbung ein. Ammoniumphosphat wurde schließlich entfärbt. Die Endablesungen fanden nach einer Wachstumsdauer von $4^1/_2$ Monaten statt.

Zur Auswertung dieser Resultate sind erst noch weitere chemische Untersuchungen notwendig.

Neutralisiert man die einzelnen Nährböden und säuert bzw. alkalisiert sie in aufsteigendem Grade, so erhält man verschiedene Resultate. Diese Versuche wurden mit Trichophyton fulvum angestellt, nur in Glucose-Glycerin + und Salznährböden, in dem Fulvum kein Wachstum zeigt, wurde das darin wachsende Achorion galinae verimpft. Zum Ansäuern wurde 1 proz. Essigsäure, zum Alkalisieren 1 proz. Natriumbicarbonatlösung verwendet. Dem Nährboden wurde erst, nachdem das Wachstum eingetreten war, Lackmus zugefügt.

Von den sauren Nährböden wurden untersucht:

1. *Uschinsky*nährboden.
2. Glucose-Glycerin-Salze.
3. Glucosesalze des *Uschinsky*nährbodens.
4. Glucose-NaCl.
5. Glucose allein.
6. Glycerin allein.

Bei 1. und 2. hatten die Pilze noch die Fähigkeit, die verschiedenen Reaktionen auszugleichen. 1. zeigte schließlich in allen Röhrchen Dunkelrotfärbung, 2. Burgunderrotfärbung. Bei 3. und 5. trat in saurer Lösung kein Wachstum auf, von schwach alkalisch bis alkalisch geringes Wachstum. Bei 4. trat in alkalischer Lösung kein Wachstum auf, in den sauren Lösungen war geringes Wachstum nachzuweisen. Die anfängliche Reaktion wurde so gut wie nicht verändert. 6. zeigte von schwach saurer Lösung bis alkalisch mäßiges Wachstum.

Von alkalischen Nährböden wurden untersucht:

Glycerin + Salze
Salze allein
Asparaginnatrium + NaCl
Asparaginnatrium allein.

Bei 1., 3. und 4. trat bei neutral bis alkalisch mäßiges bis gutes Wachstum ein, bei 2. nur in einem Röhrchen mit ziemlich saurer Lösung mäßiges Wachstum. Auch hier wurde die anfängliche Reaktion kaum verändert.

Ähnliche Versuche an den nahe verwandten Actinomycespilzen liegen bereits von *Waksmann* vor. Er fand, daß diese Pilzgruppe aus Kohlenhydraten keine Säure bildet, sondern daß Veränderungen in der Reaktion des Nährbodens durch die Stickstoffquelle bedingt sind. $NaNo_3$ als Stickstoffquelle gibt mit verschiedenen Kohlenstoffverbindungen alkalische Reaktion, $NaNo_2$ eher saure. Die Ammoniumsalze starker Säuren reagieren stets stark sauer, da das Kation verbraucht wird, und das Anion übrig bleibt. Mit Proteinen und Aminosäuren bleibt die Reaktion bald unverändert, bald wird sie sauer oder alkalisch, je nach der Art der Kohlenstoffquelle und der ursprünglichen Wasserstoffjonenkonzentration. Leucin begünstigt fast stets die Säurebildung. Doch glaubt *Waksmann*, daß die verschiedenen Kohlen-

hydrate die Säurebildung in den proteinhaltigen Nährböden nur indirekt begünstigen durch eine Beeinflussung des Stickstoffwechsels. In Nährböden mit differenter Wasserstoffjonenkonzentration strebt die Reaktion einem Optimum zu, saure Medien werden weniger sauer, alkalische weniger alkalisch, eine Beobachtung, die auch wir mit *Sabouraud-* und *Uschinsky*nährböden machen konnten.

Die Resultate der eben besprochenen Versuche weisen in mancher Hinsicht Parallelen zu den unserigen auf, doch wird eine Vergleichsmöglichkeit dadurch erschwert, daß *Waksmann* nur mit zusammengesetzten Nährböden arbeitet, während unsere Nährlösungen vielfach die verschiedenen Stickstoffquellen und Zuckerarten getrennt enthalten.

Über die Möglichkeit der Toxin- und Fermentbildung in den einzelnen Nährböden und die evtl. Verschiedenheit der antigenen Eigenschaften und der Virulenz der Pilze in den einzelnen Nährböden werden wir in der nächsten Mitteilung berichten. Erwähnt sei hier nur, daß das Trichophyton gypseum imstande ist, im *Uschinsky*nährboden, also ohne Eiweißzufuhr, Toxine zu bilden, wenn auch im Gegensatz zu Diphtherie- und Tetanusbacillus in viel geringerer Menge als in Peptonlösungen. Engt man den aus *Uschinsky*nährboden gewonnenen Extrakt im Vakuum bei 40° ein, so gibt er Cutireaktionen von derselben Stärke wie das gewöhnllihe Trichophytin. Kontrollimpfungen mit reinem *Uschinsky*nährboden, die gleichmäßig vorgenommen wurden, verliefen stets negativ.

Wie aus diesen Versuchen hervorgeht, sind durchgreifende Unterschiede zwischen den einzelnen Pilzarten auf Grund von Fermentbildung nicht nachzuweisen, wenn auch quantitativ die einzelnen Pilze sich verschieden verhalten. So zeigen sie sämtlich Gelatineverflüssigung und nur der Grad der Schnelligkeit wechselt. Einzelne Unterschiede, wie die Braunfärbung, genügen unserer Ansicht nach nicht, um sie zu einer Klassifikation zu verwenden.

Von der prinzipiellen Bedeutung der Neutralrotversuche *Hammerschmidts* konnten wir uns nicht überzeugen. Auch die hier auftretenden Unterschiede halten wir für rein quantitativer Natur.

Die Gärungsversuche fielen bis auf einen Versuch mit Lanosum sämtlich negativ aus.

Zusammenfassung.

1. Die Hautpilzen zeigen sich als außerordentlich anspruchslos in ihren Nährböden. In eiweißfreien Nährmedien (*Uschinsky*nährboden) wachsen sie ebenso kräftig wie in Peptonlösungen. Auch sind sie imstande, in demselben Toxine zu bilden.

2. Bei Hungerversuchen mit Pilzen wurde festgestellt, daß Aminosäuren und zum Teil auch Ammoniaksalze verwertet werden, während in Nitrat- und Nitritlösungen kein Wachstum auftritt.

3. In stickstoffreien Nährböden tritt Wachstum auf, und zwar entsprechend der dargebotenen Zuckerart. An erster Stelle steht Maltose. Die Pilzen scheinen demnach den Stickstoff der Luft zum Aufbau ihrer Leibessubstanz verwerten zu können, wenn man nicht annehmen will, daß geringfügige Verunreinigungen genügen.

4. Unterschiede zwischen den einzelnen Pilzen konnten nur entsprechend den schon in normalen Nährböden vorhandenen Unterschieden in der Wachstumsenergie festgestellt werden.

5. In anaeroben Kulturen tritt keine Farbstoffbildung ein, doch nehmen die Kulturen nach Überimpfung auf Sabouraudnährboden wieder charakteristisches Wachstum an. Auch bei Kulturen in „Hungernährböden" tritt bei erneuter Überimpfung auf Sabouraudnährboden charakteristisches Wachstum ein, soweit die Kulturen nicht pleomorph geworden sind.

6. Sämtliche Pilze zeigen ein proteolytisches, gelatineverflüssigendes Ferment. Der Nährboden nimmt dabei eine markante Braunfärbung an. Für die proteolytische Wirkung scheint der Sauerstoff der Luft notwendig zu sein. Unterschiede zwischen den einzelnen Pilzen waren nur quantitativer Natur.

7. Auch bei den Neutralrotversuchen fanden wir im Gegensatz zu *Hammerschmidt* nur quantitative Unterschiede.

8. Untersuchungen über den chemischen Abbau ergaben je nach Nährmedium Alkali- oder Säurebildung, Befunde, die erst noch weiterer Auswertung bedürfen.

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Parapsoriasis atrophicans.

Von

C. Kreibich.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Mai 1923.)

D., Marie, 27 Jahre alt, Dienstmädchen. April 1922 Grippe, 4 Wochen bettlägerig. Im Mai nach stärkerem Schwitzen Ausbruch roter Flecke an den Armen, später Körper. Seither — also 1 Jahr — besteht die Erkrankung; manchmal geht sie am Körper zurück, dann tritt sie wieder von neuem auf. Menses bis zum 20. Jahr normal, dann sistierten sie einmal durch 5 Wochen, als Pat. angeblich eine ähnliche Erkrankung durchmachte, die nach 5 Wochen zur Heilung kam; seither normal.

Status praesens: Grundelement der Erkrankung ist ein stecknadelkopfgroßes, opak weißes Bläschen, ähnlich wie in den seltenen Fällen von Psoriasis bei Kindern. Das Bläschen bleibt opakweiß und wird nicht eitrig gelb, trotzdem sein Inhalt aus neutrophilen Leukocyten besteht. Um dasselbe Hyperämie von lebhafter, etwas gelblichroter Farbe. Unter Hinzutritt neuer Bläschen kann sich die Hyperämie verbreitern. Aus dem Bläschen wird durch Vertrocknen ein Börkchen, das jetzt manchmal gelblich erscheint, woraus hervorgeht, daß die opakweiße Farbe vorwiegend durch die Blasendecke bedingt ist. *Anatomisch* sitzen die kleinen Bläschen unmittelbar unter der Hornschichte, sind subcorneal und dicht mit Leukocyten erfüllt. Die Blasenbasis besteht aus den obersten aufgelockerten Reteschichten, zwischen welchen Leukocyten durchtreten. Sehr bald schiebt sich von den Rändern eine neue Hornschichte über die Bläschenbasis, so daß jetzt eine Leukocytenansammlung in der Hornschichte vorliegt, nach deren Abstoßung noch etwas Parakeratose folgt. Im Vergleich zu dem Leukocytenreichtum der Blase ist die leukocytäre Infiltration in der Cutis auffallend gering.

Wir hatten mehrfach Gelegenheit, das Auftreten der frischesten Erscheinungen zu beobachten. Nach einem warmen Bad und Teerseife bildeten sich um alte Herde fingerbreite Hyperämien aus, anfangs waren sie wie fluxionäre Hyperämien nach Bädern, bildeten sich aber nicht zurück, wurden immer deutlicher, persistierend, am nächsten Tag waren die Hyperämien mit zahlreichen weißen Bläschen besetzt. Die alten Herde waren um diese Zone verbreitert, die Hyperämie breitet sich noch weiter aus und zieht Bläschen und saumartige Parakeratose nach sich. Ähnlich nach Höhensonne. Nach 5 Minuten keine Reaktion, nach 10 Minuten Erythem, das sich in der Folge mit Bläschen besetzt, die hier auch konfluieren, so daß die Hornschichte durch Leukocyten im größeren Ausmaß abgehoben ist. Darauf folgt dann Parakeratose. Diese Parakeratose hält verschieden lange Zeit an, verschwindet dann gleichzeitig mit der Hyperämie und die Haut kehrt auf kurze Zeit zur Norm zurück, bis wieder von neuem Bläschen

auftreten. Dies ist bis jetzt an der Brust und am Rücken der Fall. Anders bereits an den Armen, hier hinterließ eine starke Bläscheneruption eine etwas cyanotisch gefärbte Haut, besonders an den Streckseiten. Dieser Zustand leitet zu Herden hinab, die sich in der Lendengegend, Kreuzbein, Glutäalgegend lokalisieren, wo

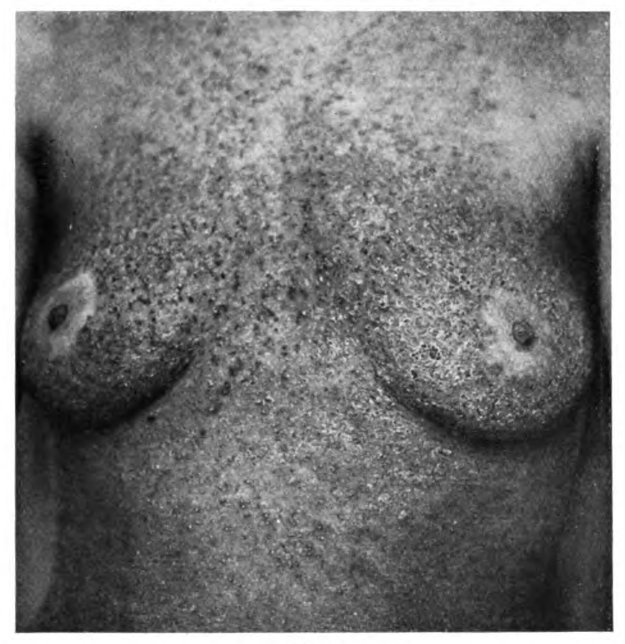


Abb. 1.

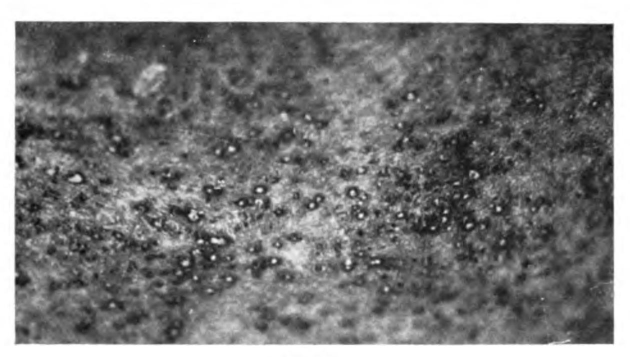


Abb. 2.

die Haut nach zahlreichen Bläscheneruptionen eine bleibende cyanotisch düsterrote Beschaffenheit angenommen hat, die an idiopathische Hautatrophie erinnert, hauptsächlich deshalb, weil hier die Pustelbildung nicht mehr so reichlich ist. Hier ist auch schon ein gewisser Grad von Atrophie angedeutet. Stärker ist diese Atrophie bereits am linken Unterschenkel vorhanden, obwohl hier noch zahlreiche

Pusteln und Parakeratosen vorhanden sind. Die höchsten Grade der Atrophie zeigt ein geschlossener Herd, der den rechten Unterschenkel einnimmt. Der untere Rand, etwa in der Höhe des Schuhrandes, zeigt noch zahlreiche Pusteln auf cyanotischer Basis, gegen den Unterschenkel hinauf werden die Pusteln seltener, auch die Cyanose verliert sich, dagegen wird die Haut weiß, papierdünn atrophisch, zigarettenpapierartig zerknittert, so daß die subcutanen Venen als blaue Stränge durchscheinen.

Schon in der Glutäalgegend, wo also vorwiegend Cyanose vorherrscht, zeigt die Cutis schwere destruktive Veränderungen. Ab und zu noch eine subcorneale



Abb. 3.

Leukocytenansammlung, daneben eine hochgradige Akanthose mit deutlicher Verlängerung der Retezapfen. Es wurde ein mit Pusteln und Schuppen bedeckter Herd untersucht. In der Cutis deutliche Umordnung der Anatomie. Auffallende Verbreiterung der Gefäßwände, weniger durch Zellvermehrung als durch einen kompakten Fasermantel bedingt. Abnormer Verlauf der Gefäße durch quer und horizontal verlaufende Äste, größerer Gefäßreichtum der Cutis media, abnorm dicke Gefäße in der Pars subpapillaris, auffallende Verdickung der Musculi arrectores. Die Cutis media ist von zahlreichen horizontal verlaufenden jungen Fibroblasten durchzogen, auch im Papillarkörper vermehrte junge Bindegewebszellen. Rundzelleninfiltrate vorhanden, aber nicht sehr dicht, auch Plasmazellen nur in geringerer Zahl.

Also der Befund einer chronisch-destruktiven Entzündung, noch mit Akanthose, Parakeratose und vereinzelter Pustelbildung.

Die *Lokalisation* war eine *symmetrische* und zerfiel in mehrere geschlossene Erkrankungszonen. Rücken und Brust waren befallen nach Art eines ärmellosen Ruderleibchens, ausgespart beide Areolen und ein runder Herd um den Nabel. Rückwärts reicht dieser Herd bis in die Lendengegend, vorn bis in die Inguinalgegend, überall mit ziemlich scharfer Grenze; dann setzt etwa 10 cm breit gesunde Haut ein, und ein zweiter schwimmhosenartiger Herd, der vorn allerdings erst beim *Poupart*schen Band beginnt, die seitlichen Lendengegenden und die Glutäalgegend mit Aussparung der inneren Hälfte einnimmt, dieser Herd endet beiderseits symmetrisch über dem Knie, läßt das Knie frei. Am Unterschenkel zwei Herde, die bis zum Schuhrand reichen. Hier wie erwähnt deutliche Atrophie, während in der Lendengegend noch Pusteln auf cyanotischem Grunde bestehen. An den Armen umschriebene Herde an den Streckseiten. Dazu kamen im Verlaufe weitere Herde an den Beugeseiten bis zum Handgelenk. Hände und Füße blieben die ganze Zeit frei. Hingegen verschwand allmählich die gesunde Haut in der Lendengegend und in inguine, einige Herde traten an der Halshaut auf, verschwanden aber wieder. Kopfhaut gerötet und stark schuppend.



Abb. 4.

Die Deutung des Falles wurde durch eine frühere Beobachtung gefördert. Da der Fall später ausführlich publiziert wird, so sei hier nur ein kurzer Auszug aus seiner Krankengeschichte wiedergegeben.

Etwa 30jähriger Pat. leidet seit vielen Jahren an einer Hauterkrankung, bei welcher das Bild der Atrophie vorherrscht. Wie bei der idiopathischen Hautatrophie ist die Haut blaucyanotisch, enorm verdünnt, so daß die subcutanen Venen deutlich durchscheinen. Als eine Folge der Atrophie ist ein Prozeß an den Follikeln auffallend, der mit stacheligen, comedonenartigen, follikulären Keratosen beginnt und mit follikulären Cysten bis zu Apfelgröße endet. Auch diese Erkrankung läßt die Kniegegend frei, beginnt am Oberschenkel, steigt über Glutäalgegend, Genitalgegend bis zum Kleiderbund empor, endet am Rücken in

zwei annähernd horizontalen Linien, die in der Höhe aber um ca. 10 cm differieren; ähnlich begrenzt sie sich auch an der Vorderseite horizontal mit einer Höhendifferenz zwischen rechts und links. Hier überall bereits atrophischer Zustand, um den Nabel herum kompliziert durch ein persistierendes Ödem. Gleiche Veränderungen an den Beugen der Arme, blaurote Atrophie peripher mit follikulären Keratosen in der Mitte und Cysten von verschiedener Größe. Ein umschriebener, etwas eingesunkener, mehr gelblichroter Fleck um die Kinngegend. Entscheidend für die Diagnose war der Rand der alten und die Form der neu aufgetretenen Herde. Der peripherste Rand der alten Herde zeigte eine persistierende lebhafte Röte noch ohne Cyanose, auf welche nach innen eine Zone mit Parakeratose folgt. Die frischen Herde an den Streckseiten der Oberarme waren von gelblichroter Farbe, bedeckten sich mit parakeratotischen Schuppen, die an manchen Stellen durch ihren Druck jene Atrophie vortäuschen, wie sie sich bei der Pityriasis lichenoides findet.

Darnach entschlossen wir uns, in beiden Fällen Parapsoriasis mit Ausgang in Atrophie zu diagnostizieren, mit dem Gedanken, daß beide Fälle der Pityriasis lichenoides zugehören, deren Klinik auch heute noch nicht vollständig ist und durch diese atrophierenden Formen zu ergänzen wäre. Beide Fälle differieren im Beginn. Im 1. Falle treten weiße Pusteln auf, auf welche Parakeratose und Akanthose folgt, im 2. Falle verläuft die Erkrankung mit geringer Exsudation, insofern auf persistierende Hyperämie sofort Parakeratose folgt. In beiden Fällen verbleibt schließlich Cyanose, die in cyanotische Atrophie übergeht. In keinem der beiden Fälle ein therapeutischer Erfolg.

Der Ausgang in Atrophie separiert beide Fälle ohne weiteres von echter Psoriasis, bei welcher höchstens Pigmentschwund, aber niemals Atrophie vorkommt. Der Beginn mit lebhaft roten Flecken, mit Pusteln oder parakeratotischen Schuppen, die Reizbarkeit der Haut, derzufolge neue entzündliche Efflorescenzen nach Bädern, Höhensonne usw. auftreten, die vor der Atrophie eingeschaltete Akanthose unterscheidet beide Fälle von der idiopathischen Hautatrophie, so daß obige Auffassung als *Parapsoriasis atrophicans* vorderhand wohl als die zweckentsprechendste erscheint.

Wegen Beteiligung der Kopfhaut erinnert obiger Fall an die Beobachtung *Rilles*, Andeutung von Atrophie findet sich im Falle *Werther*. (*Rille*, Monatsh. f. p. Dermatologie Bd. 40. Referat. *Werther*, Dermat. Zeitschrift. Bd. 22.)

(Aus der deutschen Universitäts-Hautklinik Prag [Vorstand: Prof. *C. Kreibich*]).

Zur Ödembereitschaft der Dermatitis herpetiformis Duhring und ihrer Analogie mit dem Pemphigus vegetans.

Von

Dr. Adolf Pokorny, und **Dr. Anatol Kartamischew.**
Assistent der Klinik Volontärarzt der Klinik.

Mit 12 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 11. Mai 1923.*)

Über die Ödembereitschaft beim Pemphigus vegetans (P. v.) berichteten wir im 143. Band des Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.[1]). Unsere Untersuchungen, die sich einerseits auf den Gehalt von Kochsalz im Harn und Blut, andererseits auf den Wasserhaushalt bezogen hatten, ergaben, um kurz zu rekapitulieren:

Eine Ödembereitschaft, d. h. vermehrte Quellungsfähigkeit des pemphiguskranken Organismus, wobei uns die Gründe dieses pathologischen Stoffwechsels zur Zeit noch verborgen sind. Ferner konnten wir die Befunde von *Stümpke* bestätigen, der eine starke NaCl-Retention beim Vollausbruch des P. v. fand. Das wesentliche Moment aber stellt die Feststellung des Zurückkehrens aller oben genannten Werte zur Norm beim Abklingen des Prozesses dar; ebenso der Rückkehr der normalen Zahl der eosinophilen Leukocyten (diese Erscheinung werten wir bloß symptomatisch). Diese Kurve des Sinkens bzw. Ansteigens der Stoffwechselwerte gaben uns eine Richtschnur in prognostischer Hinsicht.

Wir wandten unser Interesse anderen Dermatosen zu und benützten nur Fälle mit universeller Ausbreitung der Erkrankung, weil wir annahmen, daß die Stoffwechselveränderungen bei geringen klinischen Symptomen möglicherweise quantitativ so gering sein könnten, daß sie uns mit den relativ groben Methoden hätten entgehen können. Wir untersuchten Psoriasis universalis pustulosa, ferner eine universelle Erythrodermie und einen Fall von Urticaria chronica serpiginosa. Es ergab sich, daß alle Werte der Stoffwechseluntersuchungen bei den beiden ersten Erkrankungen, wie erwartet, in jeder Beziehung vollkommen nor-

[1]) Die vorliegenden Untersuchungen stellen eine Fortsetzung der ersten Arbeit dar, auf welche zu verweisen wir öfters gezwungen sind.

male Höhe zeigten. Was die Urticaria anbelangt, so waren wir in einer gewissen Hinsicht erstaunt, denn der Urticariaprozeß ist z. B. dem P. benignus anscheinend verwandt. Die Resultate der Untersuchungen dieses einen Falles möchten wir aber noch nicht strikt in dem einen oder anderen Sinne verwertet wissen. Leider fand sich in dieser Zeit keine Gelegenheit, die Resultate bei Urticaria chronica an einem zweiten Falle nachzuprüfen.

Ein Fall von chronischem universellem Ekzem, das während der Untersuchungszeit wiederholt große profus nässende Stellen hatte, also stark exsudativ war, ergab ebenfalls vollkommen normale Werte.

Weiter untersuchten wir einen klassischen Fall von Dermatitis herpetiformis Duhring (D. h. D.). bei dem allnächtlich neue Eruptionen von zahlreichen hirsekorngroßen Bläschen und urticariellen Effloreszenzen verschiedener Größe (bis Fünfkronenstückgröße) auftraten.

Es ist nun bemerkenswert, daß sich diese Erkrankung fast genau so wie der P. v. verhalten hat, nur mit dem Unterschied, daß die Werte keine solche exzessive Höhe erreichten wie bei diesem, und daß die beiden verglichenen Erkrankungen klinisch (und prognostisch) und bezüglich der Ödembereitschaft in einem proportionierten Verhältnis stehen.

Die Krankengeschichte sei nur ganz kurz skizziert, denn der Fall bot keine Besonderheiten. Es handelte sich um einen 21 jährigen muskulösen Mann, welcher angab, früher vollkommen gesund gewesen zu sein und seit $1^1/_2$ Jahren an vorliegender Erkrankung zu leiden. Die Familienanamnese war ohne Befund.

Status praesens: Der Pat. weist an Stirne und Nacken vereinzelte urticarielle Effloreszenzen und zerkratzte Knötchen auf. Am Stamme, in den vorderen Achselfalten, an beiden Oberarmen und Oberschenkeln in symmetrischer Anordnung Gruppen von Knötchen oder hirsekorngroßen Bläschen, die kronengroße, elliptische oder größere unregelmäßig gestaltete Herde polyzyklisch begrenzen. Das Zentrum dieser Herde zeigt Lichenifikation. Die Farbe der Herde ist bräunlich.

WaR.: negativ.

Die Blutuntersuchung ergab: Erythrocyten 4 400 000, weiße Blutkörperchen 10 000.

Die Blutformel:

Polymorphkernige, neutrophile Leukocyten	63%
„ eosinophile „	7%
„ basophile „	0%
Monocyten	3%
Übergangsformen	2%
Lymphocyten	25%

Die chemische Untersuchung des Harnes ergab: Albumen, Saccharum, Urobilinogen, Urobilin, Diazo: negativ.

Die tägliche Harnmenge betrug ca. 1700 ccm.

Das spez. Gew. 1017.

Der NaCl-Gehalt betrug 0,9%.

Die tägliche NaCl-Ausscheidung in Gramm betrug täglich im Durchschnitt 15,3 g.

Vergleichen wir die oben angeführten Untersuchungsergebnisse, so finden wir in einigen Punkten eine Abweichung von den Ergebnissen, wie sie beim P. erhoben wurden, von der etwas geringeren Zahl der Eosinophilen abgesehen.

Das spezifische Gewicht des Harnes beim P. war vermindert (1005 und stieg erst bei Heilung des Prozesses auf 1008), also nicht bis zur vollen Norm, wogegen der Duhring in seinem Vollausbruch ein normales spezifisches Gewicht des Harnes (1017) und normale NaCl-Menge pro die (15,3) aufwies, während beim P. nur 3,5 g NaCl pro die ausgeschieden wurden, und dies natürlich im Vollausbruch, denn mit eintretender Besserung hob sich der Wert bis fast zur Norm (9,6 pro die), bei ungefähr gleichbleibender Diät.

Die Versuche an der D. h. D. ergaben aber, mit Ausnahme der oben erwähnten Unterschiede, eine weitgehende Ähnlichkeit in der Pathologie des Stoffwechsels mit dem P. v.

Es wurde der Wasser-, Durst- und endlich der Kochsalzversuch angestellt. Die erhobenen Befunde sollen nun in Tabellen dargestellt und besprochen werden. Zum Vergleich sind die normalen Werte gleichzeitig eingezeichnet, wogegen wir bezüglich des Verhaltens des P. v., um nicht zu wiederholen, auf unsere vorausgegangene Arbeit verweisen.

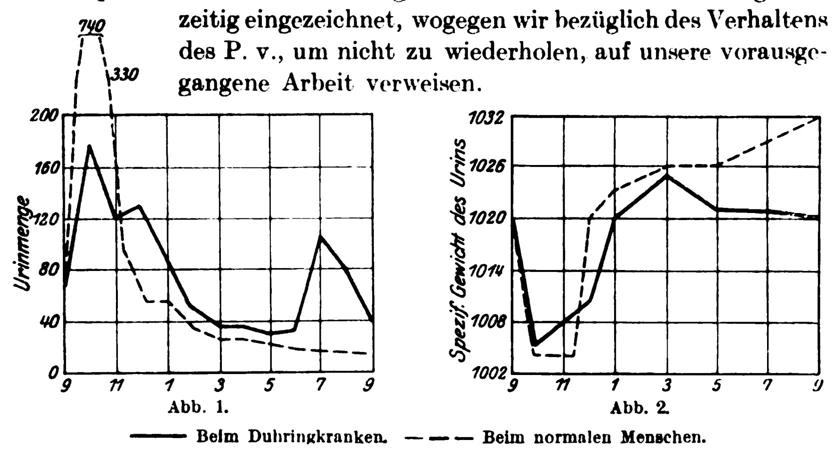


Abb. 1. Abb. 2.

——— Beim Duhringkranken. – – – Beim normalen Menschen.

Erster Versuch: Tabelle 1 (Abb. 1 und 2.)

Wasserversuch: Die Werte, die der Pat. vor dem Versuch bot, sind bereits erwähnt. Der Pat. trank von 9 Uhr früh bis $9^1/_2$ Uhr 1 l Wasser und bekam von $9^1/_2$ Uhr nur noch Trockenkost für diesen Tag.

Kurve 1 zeigt die Urinmenge. Die normale Kurve zeigt, daß die normale Ausscheidung des zugeführten Wassers in 4 Stunden zu 90% ausgeschieden wird, wegen der nachfolgenden Trockendiät fällt die Kurve tief ab bis zur Menge von 18 ccm pro Stunde.

Bei der D. h. D. erreicht die Wasserausscheidung in der ersten Stunde den Wert von 180 cmm (die große Menge ist ein gleichzeitiger Beweis der Nierenfunktionstüchtigkeit), um dann nicht so rapid und tief zu sinken, sondern zeigt sogar die Tendenz später zu steigen, was nur aus

der Ausschwemmung des retinierten H_2O aus den Geweben erklärt werden kann.

Kurve 2 zeigt das Verhalten des spezifischen Gewichtes im Urin.

Wieder ähnlich dem P., das heißt das spezifische Gewicht fällt im Anfang, aber nicht so tief wie beim Normalen, steigt dann zufolge der anschließenden Trockendiät, um zuletzt durch die Wasserabgabe der Gewebe in die Blutbahn etwas zu fallen, während die Kurve des Normalen weitersteigt.

Zweiter Versuch: Tabelle 2 (Abb. 3—6).

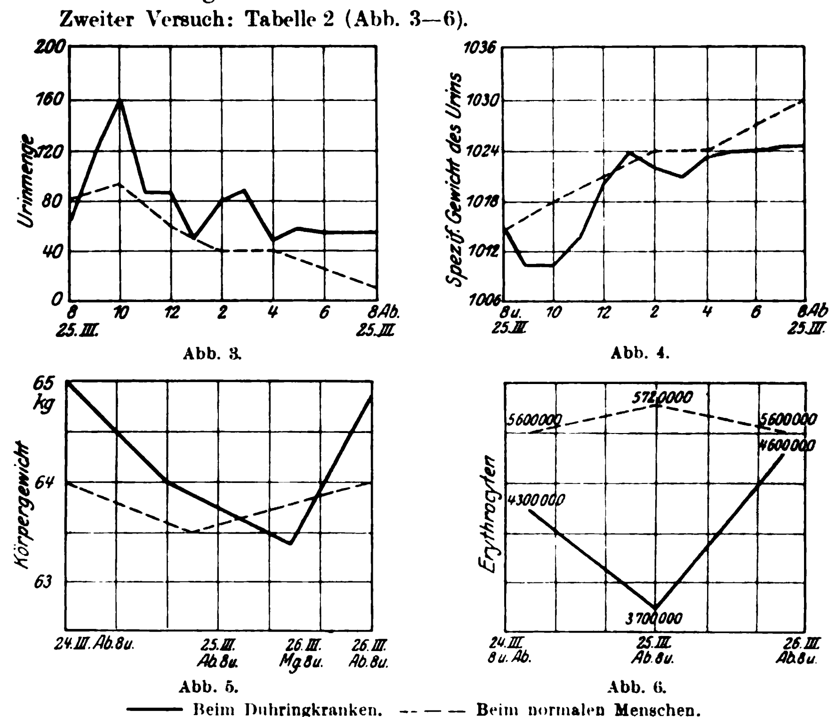


Abb. 3. Abb. 4.

Abb. 5. Abb. 6.

——— Beim Duhringkranken. — — — Beim normalen Menschen.

Durstversuch: Vom 24. III. 8 Uhr abends bis zum 26. III. 8 Uhr früh genoß der Pat. fast keine Flüssigkeit bei gleichbleibender Zufuhr an festen Nahrungsmitteln.

Kurve 3 zeigt die Urinmenge. Diese Kurve zeigt große Ähnlichkeit mit der des Pemphigus. Und zwar fällt die Kurve des Normalen stetig bis sie schließlich auf 18 cm³ pro Stunde konstant bleibt, während bei unserem Kranken die Kurve nach anfänglicher Zacke nur eine geringe Tendenz zu fallen zeigt und bei ca. 50 cm³ ihre Konstanz erreicht. Dies ist auch nur aus der Abgabe des retinierten Wassers aus dem Organismus zu erklären.

Kurve 4: spezifisches Gewicht im Urin. Das spezifische Gewicht im Urin steigt nicht so hoch wie beim Normalen, denn die aus dem Organis-

mus zuströmende Flüssigkeitsmenge verdünnt das Blut und dadurch den Harn. Beim Pemphigus finden wir dasselbe Verhalten.

Kurve 5: Körpergewicht. Der normale Mensch verliert ein halbes Kilogramm im Durstversuch, während unser Patient über $1^1/_2$ kg ver-

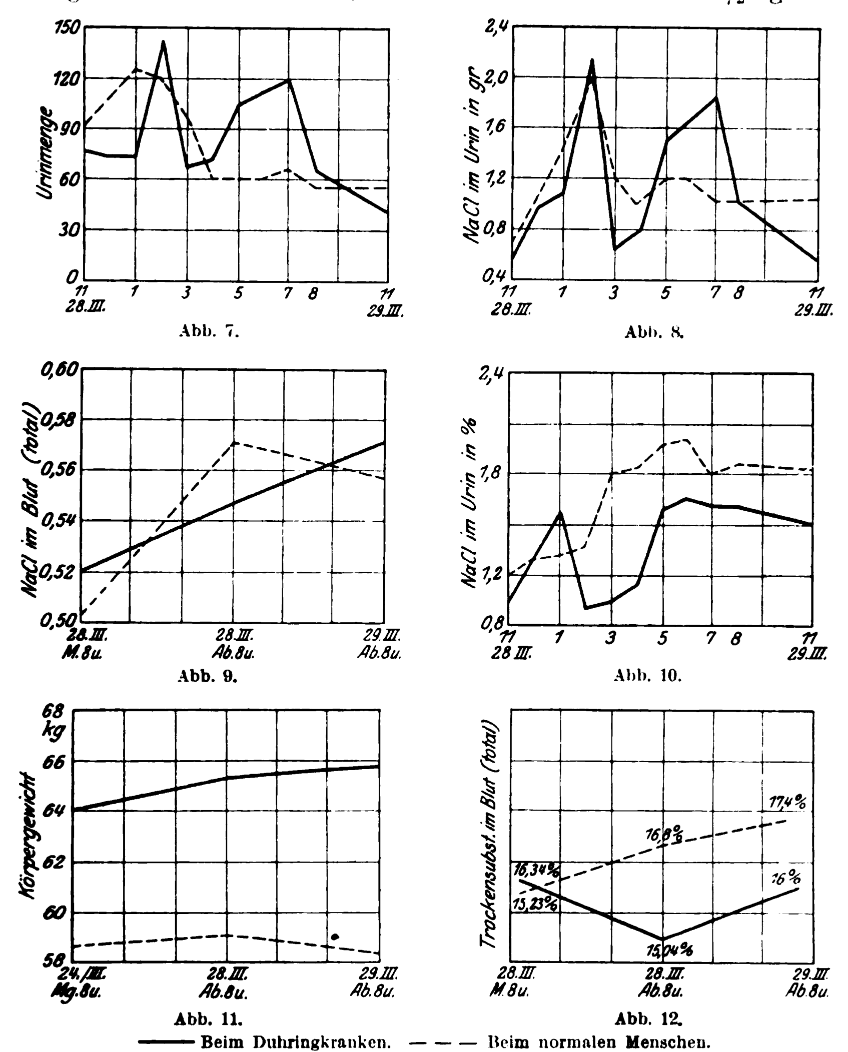


Abb. 7. Abb. 8.

Abb. 9. Abb. 10.

Abb. 11. Abb. 12.

——— Beim Duhringkranken. — — — Beim normalen Menschen.

liert. Dieser Gewichtsverlust ist durch die Ausscheidung des früher retiniert gewesenen Wassers zu erklären.

Kurve 6 zeigt das Verhalten der Erythrocyten. Diese Kurve verläuft beim normalen Menschen so, daß die Erythrocyten anfangs leicht ansteigen, um dann zur Norm zurückzukehren, wogegen bei der D. h. D.

die Erythrocyten anfangs fallen, und zwar infolge Verdünnung des Blutes durch die Ausschwemmung des retinierten Wassers, um dann erst bei Einsetzen der normalen Kost zur Norm zurückzukehren.

Dritter Versuch: Tabelle 3 (Abb. 7—12).

Kochsalzversuch: Der Pat. nahm bei gleichbleibender Diät von 11—12$^1/_2$ Uhr 10 g NaCl in Substanz per os ein.

Kurve 7: *Urinmenge.* Normal steigt die Menge des Harnes bei Verabreichung des NaCl in geringem Maße, um dann ziemlich rasch auf die konstante Ausscheidungsmenge zu fallen.

Bei der D. h. D. steigt anfangs auch die Urinmenge, um dann zu fallen, da das NaCl mit der ihm gebührenden Wassermenge retiniert wird, so daß ein Teil der die Gewebe überschwemmenden Wassermenge, der nicht retiniert werden kann, wieder abgegeben wird. Daraus erklärt sich der zweite steile Anstieg der Urinausscheidungsmenge. Diese Kurve ist der Pemphiguskurve analog, sie folgt auch hier dieser nicht in den Extremen.

Kurve 8: *NaCl im Urin in Grammen.* Normal steigt die Menge des ausgeschiedenen NaCl rapid, um dann steil zu fallen, wobei die konstant bleibende Höhe einen bedeutend höheren NaCl-Gehalt zeigt.

Beim Duhring steigt die Kurve natürlich zuerst, was die normale Nierenfunktion beweist, um dann rapid viel tiefer als beim Normalen zu fallen, was durch die extrarenale Retention im Organismus zu erklären ist. Ist der Organismus übersättigt, wird nichts mehr retiniert und der Überschuß wird ausgeschieden. Daher der zweite Anstieg der Kurve. Interessant ist zu bemerken, daß der pemphiguskranke Organismus ebenso einen zweiten Anstieg der Kurve zeigt, der jedoch niedriger ist als beim Duhring (39%), da die Retentionsfähigkeit für das NaCl beim Pemphigus größer ist als beim Duhring (50%).

Kurve 9: *NaCl im Blut* (*total*). Normal steigt die Kurve.

Beim Duhring steigt sie bloß anfangs, um durch die Verdünnung, die das Blut durch das im Gewebe retinierte Wasser erfährt, zu sinken.

Kurve 10: *NaCl im Urin in Prozent.* Normal steigt bei einer einmaligen NaCl-Darreichung der NaCl-Gehalt des Urins bis zu einem Maximum, das solange bestehen bleibt bis fast die ganze verabreichte Dosis ausgeschieden ist.

Die NaCl-Ausscheidungskurve bei der D. h. D. steigt nicht so hoch wie beim Normalen, da nicht die ganze Menge des eingeführten NaCl ausgeschieden wird und bis zu 40% im duhringkranken Organismus retiniert wird.

Kurve 11: *Körpergewicht.* Normal ändert sich das Körpergewicht fast nicht. Beim Duhring steigt das Gewicht fast um 2 kg infolge der Retention des NaCl plus der Wassermenge, die das NaCl an sich fesselt, um eine isotonische Lösung zu geben.

Kurve 12: Trockensubstanz im Blute (total). Normal steigt die Trockensubstanz im Blut.

In unserem Falle fällt die Trockensubstanz, und zwar durch den Wasserzuschuß aus dem Organismus.

Vor dem Versuch schied der Pat. durchschnittlich 14,3 g NaCl pro die aus. Nachdem er beim Versuch 10 g aufgenommen hat, hat er in 24 Stunden nach dem Versuch 20,4 g NaCl ausgeschieden, d. h. 6,1 g NaCl von den zugeführten 10 g NaCl ausgeschieden und 3,9 g retiniert. Der Pemphigus retinierte 5 g NaCl von 10 g zugeführten NaCl.

Ziehen wir nun das Resumee, so sehen wir, daß die Kurven, welche sich aus der gleichzeitigen Untersuchung des Blutes, Harnes, Körpergewichtes usw. bei der D. h. D. ergaben, eine außerordentliche Ähnlichkeit mit den Kurven zeigen, die wir seinerzeit beim P. v. fanden. Auch hier zeigt sich eine Ödembereitschaft des Organismus, die sich aus dem pathologischen Verhalten der angestellten Versuche mit Deutlichkeit ergibt. Um Fehlerquellen nach Tunlichkeit auszuschließen, zogen wir alle zitierten Versuche in das Bereich unserer Untersuchungen, denn von den angeführten Kurven beweist eine die andere und alle zusammen das gleiche, nämlich die Ödembereitschaft.

Deutlich zeigt sich also der Unterschied zwischen P. v. und D. h. D., der nur in der Quantität liegt, bei sonstiger Analogie der Pathologie des Stoffwechsels bezüglich des Wasser- und NaCl-Haushaltes.

Nachdem wir andere Erkrankungen exsudativen Charakters (Psoriasis exsudativa, Urticaria, Eccema madidans) untersucht haben und diese Veränderungen des NaCl- und H_2O-Stoffwechsels nicht nachweisen konnten, so ist diese Übereinstimmung ein Beweis der Verwandtschaft zwischen Pemphigus und Dermatitis herpetiformis Duhring, die letztere also in dieser Hinsicht dem Pemphigus analog zu stellen.

Es wurde festgestellt, daß unsere Werte beim Pemphigus mit dem klinischen Verhalten der Dermatose gleichen Schritt hielten, d. h. bei Symptomlosigkeit normale Höhen ergaben, daß sich auch diese Proportionalität nun zwischen P. v. und D. h. D. ergibt, da die Kurven zwar die gleichen pathologischen Veränderungen ergeben nur in der Intensität jene weit unterbieten.

Es ist nun möglich, daß das Studium anderweitiger blasenbildender Erkrankungen z. B. der Impetigo herpetiformis, der Dystrophia bullosa hereditaria usw. ein neues Licht auf die Verwandtschaftsverhältnisse dieser blasenbildenden Erkrankungen και 'ἐξοχῆν werfen, indem z. B. im Falle, daß die Impetigo herpetiformis, deren Ätiologie wohl in der Gravidität, genauer ausgedrückt in autotoxischen plazentaren Abbauprozessen liegt, die gleichen Resultate zeitigt, 3 Schlüsse zur Erörterung gelangen würden:

1. Ist es wahrscheinlich, daß der Pemphigus dann eine ähnliche Ätiologie hat, d. h. nicht exogener Natur ist (bakteritisch). Ist dies

sicher gestellt, so ist uns damit durch Ausschluß der einen Möglichkeit ein Fingerzeig gegeben, in welcher Richtung wir vorzugehen haben, um endlich der Ätiologie des Pemphigus vegetans näher zu kommen.

2. Weisen alle blasenbildenden Erkrankungen diese Ödembereitschaft auf, auch wenn die Blasenbildung bloß ein Ausdruck der Stärke des Exsudationsprozesses ist und somit eigentlich nicht zum typischen Krankheitsbild gehört (Lichen ruber planus pemphigoides, Psoriasis exsudativa)? Wenn ja, dann sind stoffwechselpathologische Symptome des Exsudationsprozesses aufgedeckt worden. Wenn nicht (und dies ist wahrscheinlich, da die von uns zur Kontrolle untersuchten Erkrankungen mit starker Exsudation diese Erscheinungen nicht zeigten) ist uns

3. innerhalb der blasenbildenden Erkrankungen die Möglichkeit gegeben, durch diese Untersuchungen eine Klassifikation in *a)* Erkrankungen, die diese Stoffwechselsymptome zeigen (Pemphigusgruppe) und *b)* in die, die sie nicht zeigen (Erkrankungen, deren Blasenbildung aus anderen Ursachen erfolgen mag).

Diese Schlüsse können erst im Laufe der Zeit, bis das nötige Material dazu verarbeitet worden ist, strikt bewiesen werden. Besonders beweisend wären die Untersuchungen bei der Dystrophia bullosa hereditaria, wenn sie an mehreren erkrankten Familienmitgliedern, womöglich verschiedener Generation, durchgeführt würden und dies aus drei Gründen. Erstens wäre die Forderung aufzustellen, daß alle erkrankten Mitglieder diesen gestörten Stoffwechsel aufweisen müßten, zweitens die gesunden Mitglieder ihn nicht darbieten dürften und drittens könnte man im Falle des positiven Ausfalles der Untersuchungen bei den erkrankten Mitgliedern einen Schluß ziehen, ob diese Stoffwechselveränderung ein konstitutionelles Moment darstellt, eventuell hereditärer Natur.

Schlußsätze.

1. Die D. h. D. zeigt eine durch mehrere Versuchsreihen erhärtete Ödembereitschaft.

2. Die Kurven sind denen des P. v. analog, nur schwächerer Valenz.

3. Ergibt sich die Möglichkeit einer Einteilung der mit Blasenbildung einhergehenden Dermatosen in *a)* der *Pemphigusgruppe* zugehörige, die den Ödembereitschaftskomplex (wie wir alle dazu vorgenommenen Untersuchungen zusammenfassend nennen wollen) geben und in *b) der Gruppe, deren Blasenbildung auf andere Ursache zurückzuführen sein dürfte.* (Psoriasis exsudativa, Ekzem, Lichen ruber planus pemphigoides? Urticaria usw.)

4. Der Grad der Werte des Ödembereitschaftskomplexes ist beim Pemphigus analog seinen klinischen Symptomen. Was eine Gegenüberstellung des P. gegenüber die D. h. D. anbelangt, so verhält sich der

Pemphigus zur D. h. D. so wie hochgradiger Ödembereitschaftskomplex zum Ödembereitschaftskomplex niedrigeren Grades.

5. Eine greifbare Bestätigung der klinischen Vermutung, daß die D. h. D. ein mitigierter Pemphigus sei, zumindest aber in diese Gruppe gehöre.

6. Ist ein Wegweiser für einen neuen Weg zur eventuellen Erforschung der Pathogenese und Ätiologie der bisher rätselhaften blasenbildenden Erkrankungen (Pemphigus, Dermatitis herpetiformis Duhring, Impetigo herpetiformis, Dystrophia bullosa hereditaria usw.) gegeben.

Ob sich dieser Weg als richtig erweist und wie weit er führen wird, wird uns die Zukunft zeigen.

Über die Hämoklasie und ihre Bedeutung für die Ätiologie und die Pathogenese der Prurigo.

Von

Dr. W. Brack.

(Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Basel [Vorsteher: Prof. Dr. *Wilhelm Lutz*].)

(Eingegangen am 2. Juni 1923.)

In der Diskussion über die Ursache und Entstehung der der Prurigogruppe zugezählten Hauteruptionen hat die Annahme, daß diese auf eine Autointoxikation oder auf eine Stoffwechselanomalie zurückzuführen seien, stets eine wesentliche Rolle gespielt, besonders bei den französischen Autoren. So hat *Besnier* 1892 einen von ihm speziell umschriebenen Typus geradezu als Prurigo diathésique bezeichnet. Weiterhin ist 1904 auch *Jacquet* für diese Ansicht eingetreten und möchte sogar diese Auffassung nicht nur für einen bestimmten Typus gelten lassen, sondern sie auf die ganze Gruppe der Prurigoerkrankungen ausgedehnt wissen. Er definiert: Prurigo diathésique will heißen Prurigo aus innerer Ursache oder vielmehr gebunden an bestimmte individuelle Zustände von Geweben und Organen, welche durch eine abnorme Ernährung verursacht oder unterhalten werden.

Welcher Art jedoch diese Störungen sind und welche Organe von ihnen betroffen werden konnte aus Mangel an geeigneten Untersuchungsmethoden nicht genauer präzisiert werden.

Die Mitteilungen der letzten Jahre über den Nachweis schockartiger Phänomene bei Urticaria veranlaßte uns deshalb mit diesen Methoden auch bei der Prurigo, deren Verwandtschaft mit Urticaria ja fast von allen deutschen Autoren angenommen wird, Untersuchungen vorzunehmen.

Widal, *Abrami* und *Brissaud* haben 1913 die schon von den ersten Entdeckern der Anaphylaxie bei Tieren während des Schockes im Blut und am Gefäßsystem beschriebenen Phänomene auch beim Menschen konstatiert und diesen Symptomenkomplex *hämoklasische Krise*[1]) oder *hämoklasischen Schock* genannt. Er setzt sich zusammen aus Senkung des Blutdruckes, Verminderung der Leukocyten mit Inversion der Formel (relative Vermehrung der Lymphocyten), Erhöhung des refraktometrischen Index und Störung der Blutgerinnung. So gelingt es leicht beim Menschen schockartige Vorgänge aufzuweisen, die sich sonst auf keine andere Weise bemerkbar machen.

[1]) – h. Kr.

Die *digestive Hämoklasie*, d. h. eine nach oraler Eiweißzufuhr eintretende, wurde, so weit uns bekannt ist, zuerst 1914 von *Widal, Abrami, Brissaud* und *Joltrain* bei *alimentärer* Urticaria gefunden. Weitere klinische und experimentelle Untersuchungen veranlaßten dann *Widal, Abrami* und *Jancovesco* 1920 auf den Nachweis der digestiven Hämoklasie eine Methode zur Prüfung der Leberfunktion aufzubauen. Der positive Ausfall der Prüfung soll eine Leberschädigung anzeigen und das Zustandekommen der Hämoklasie wird von ihnen in der Weise erklärt, daß die sog. proteopexische Funktion der Leber gestört sei, d. h., daß die Leber ihr Vermögen, unvollständig abgebaute Eiweißkörper, die bei der Verdauung vom Darm her durch die Pfortader zu ihr gelangen, auf irgendeine Weise unschädlich zu machen, eingebüßt habe. Infolgedessen passieren diese Stoffe ungehindert die Leber, gelangen in den Kreislauf und rufen dort eine h. Kr. hervor.

Die Ausführung der Methode gestaltet sich nach *Widal* sehr einfach. Der Pat. bekommt, nachdem er mindestens 10—12 Stunden gefastet hat, 200 g Milch. Gerade vor der Einnahme und danach, je in Abständen von 20 Min., werden die Leukocyten gezählt und der Blutdruck gemessen, evtl. auch noch die anderen oben angeführten Faktoren. Für *Widal* ist allein schon eine Senkung der Leukocyten in einem bestimmten Maße für den positiven Ausfall beweisend.

Über den Wert der Methode bestehen sehr divergente Meinungen. Ihre Bedeutung wird in zahlreichen Arbeiten bestätigt, in anderen bestritten, auch das Zustandekommen der Reaktion wird in einem anderen Sinn als dem von *Widal* zu erklären versucht.

Wir werden auf diese Frage erst bei der Besprechung der eigenen Versuche eingehen. Hier sei nur kurz hervorgehoben, was wir prinzipiell unter dem Begriff der Hämoklasie verstehen.

Daß dieselbe nicht nur bei der echten Anaphylaxie, sondern auch bei dem ihr so nahe verwandten Peptonschock auftritt, haben schon *Biedl* und *Kraus* gezeigt. Ferner konnten 1912 *Doerr* und *Moldovan* dieselben Symptome an verschiedenen warmblütigen Tieren durch intravenöse Zufuhr eiweißfällender Kolloidlösungen erzeugen. Es trat nach einer solchen Injektion ein akuter, in entsprechenden Dosen letaler Schock ein, der starke Veränderung der Gerinnbarkeit des Blutes und oft vollständige Blutleere der peripheren Gefäße zur Folge hatte. Ferner haben *Widal* und seine Mitarbeiter experimentell bei Hunden durch Eintauchen in Wasser von 2—3° C eine h. Kr. hervorrufen können und dieselbe auch beim Menschen nachgewiesen, die nach brüsker Abkühlung von einer Urticaria — a frigore — befallen werden. *Bouché* und *Hustin* endlich, die beim Menschen durch wiederholte kleine subcutane Serumgaben sowie auch durch bestimmte Gifte eine Hämoklasie hervorrufen konnten, halten dieselbe für eine typisch verlaufende Reaktion, die unter der Herrschaft des autonomen Nervensystemes steht und unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen zustandekommen kann.

Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß die Hämoklasie durch ganz verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann, daß sie also ein Syndrom darstellt, das von der auslösenden Ursache unabhängig ist. Eine h. Kr. kann beim anaphylaktischen Schock auftreten; diese Begriffe sind aber nicht identisch, denn der letztere ist eine Immunitätsreaktion, die nur durch die Vereinigung von Antigen mit seinem entsprechenden Antikörper zustandekommen kann. Wir werden in der

Besprechung unserer Versuche dagegen oft zu Vergleichszwecken auf das anaphylaktische Tierexperiment zurückgreifen müssen.

Zunächst die Krankengeschichte unserer 3 Prurigo-Patienten:

1. Frau St., 56 Jahre alt, in ärmlichen Verhältnissen lebend. Vater gestorben an galoppierender Phthise als Pat. 6 Jahre alt war. Als Säugling sehr schwächlich. In den ersten Lebensjahren skrofulöse Drüsen am Halse, Entzündungen der Nase und Augen, krustöse Eiterungen hinter den Ohren. Menses mit 17 Jahren, stets regelmäßig. Während der ganzen Dauer einer Gravidität außerordentlich starkes Erbrechen, das erst mit der Geburt des Kindes aufhörte. Dasselbe starb im 4. Lebensjahr an tuberkulöser Meningitis. Von der Geburt ihres Kindes an bis zur Menopause Pat. gesund. Zu dieser Zeit Pruritus der Vulva, eine Zeitlang sehr lästig, auf Salbenbehandlung gebessert. Gleich nach seinem Verschwinden Jucken am ganzen Körper, vorwiegend abends. Es begann während des Entkleidens und steigerte sich in der Bettwärme dermaßen, daß die Pat. den größten Teil der Nacht schlaflos zubrachte. Die Haut dabei vollständig normal, nur nach dem Kratzen etwas gerötet. Nach einiger Zeit Schwellungen wie Wespenstiche. Seit Juni 1921 in unserer Poliklinik in ständiger Beobachtung. Die durch keinerlei therapeutischen Maßnahmen beeinflußten Hautveränderungen zeigten folgendes Bild:

Efflorescenzen am zahlreichsten im Gesicht, weniger häufig am Hals, an den Schultern und an den Armen, vereinzelt nur an den Beinen. Meist isolierte bräunlichrote derbe 3—5 mm große Papeln mit einem kleinen Wall und braunem, zentralem, festhaftendem Krüstchen. Daneben einzelne mehr flache, hellrote, etwas unscharf begrenzte Papeln von mehr urticariellem Typus, ebenfalls sehr derb. Über den Augenbrauen etwas größere unscharf begrenzte Herde, ziemlich derb infiltriert und deutlich lichenifiziert, hellrot, leicht schuppend, einzelne strichförmige braune Krusten.

2. Fräulein K., 36 Jahre alt, aus gesunder Familie, selbst „nie“ krank. Menses mit 18 Jahren, regelmäßig, ausgenommen ein 6monatliches Ausbleiben, als Pat. mit 23 Jahren ihre Heimat verlassen und eine Dienststelle antreten mußte. Vor 3 Jahren (1919) leichte Grippe, im April 1921 beiderseits Parotitis, die sie ziemlich stark schwächte. Im Sommer des gleichen Jahres begann das jetzige Leiden: Während einer Nacht plötzlich schmerzhafte stark juckende Schwellungen an den Knien, die bald wieder verschwanden. Bald danach erneut Jucken und Brennen, zuerst im Gesicht, dann an Armen und Beinen, schließlich am ganzen Körper, besonders abends, so daß die tagsüber streng arbeitende Pat. fast nicht mehr schlafen konnte und körperlich stark herunterkam.

1. Untersuchung 13. IX. 1921: An den Händen unregelmäßige licheinfizierte und schuppende Herde. Am übrigen Körper zahlreiche Kratzeffekte, aber keine speziellen Effloreszenzen. Diagnose: chron. Ekzem der Hände, Pruritus universalis unbekannter Natur. 2. Untersuchung (20. II. 1922): ganz anderer Befund. An Händen und Vorderarmen immer noch unregelmäßige lichenifizierte, schuppende Herde, außerdem aber besonders an den Armen, weniger zahlreich im Gesicht, am Hals und über den Schultern, ganz vereinzelt an den Beinen circumscripte meist halbkugelige, braunrote, derbe Papeln, in den Ellbeugen dichter gruppiert, sonst meist vereinzelt. Neben ihnen gelegentlich auch flache, hellrote mehr urticarielle Efflorescenzen.

3. 41 jähriger Mann. Vater gestorben an Lungentuberkulose 1914, ebenso ein Bruder 1918. Todesursache der Mutter unbekannt. Selbst als Kind „nie“ krank. Seit 1920 Arbeiter in einer Farbenfabrik. Oft farbiger Urin. Ende 1921 Jucken am ganzen Körper, ohne daß auf der Haut etwas sichtbar war, und zwar sofort, wenn die sonst bedeckten Hautpartien von einer Temperaturänderung

betroffen wurden. In der Bettwärme hochgradige Steigerung des Juckens. Pat. durch die Schlaflosigkeit stark mitgenommen und abgemagert. 1. Untersuchung (April 1922): Einige Kratzeffekte am Rücken, unscharf begrenzte, leicht schuppende Rötung an der Stirn und an den Vorderarmen. Diagnose: Ekzem? Prurigo diathésique? Im Oktober (immer noch über dieselben starken Juckbeschwerden klagend) auf dem Körper zerstreut einige charakteristischere Efflorescenzen, und zwar auf den Streckseiten der rechten und linken Kniegegend und der Arme, besonders im Bereich der Ellbogen, ferner vereinzelt in der Schultergegend leicht erhabene rötlich-braune Papeln mit erythematösem Hof und teilweise urticariellem Aussehen. An einzelnen Papeln zentral eine in die Haut tief eingelassene Kruste; die älteren Herde mehr bräunlich, flach mit größerer Kruste.

Eine *histologische* Untersuchung konnten wir bei den ersten beiden Patienten vornehmen:

1. Halbkugelige Papel ohne Kruste von der Wange der Pat. St., angeblich etwa einen Tag alt. Im Bereich der Papel im Corium beträchtliche Anzahl größerer und kleinerer unregelmäßiger, etwas unscharf abgegrenzter und vielfach miteinander zusammenhängender Infiltrate, vorwiegend um die Blutgefäße, aus dicht beisammenliegenden kleinen Rundzellen mit kompaktem Kern bestehend, im Zentrum der Papel zu einem ziemlich einheitlichen größeren Herd zusammengetreten. Zwischen den Infiltrationen leichtes Ödem. Die Epidermis ohne Veränderungen.

2. Halbkugelige Papel mit kleinem zentralem Krüstchen vom Rand einer größeren Gruppe der rechten Ellbeuge der Pat. K. In den obersten Schichten des Coriums auch hier eine ganze Anzahl fast ausschließlich perivasculär gelegener Rundzelleninfiltrate und eine Spur Ödem. Epidermis im ganzen etwas akanthotisch, normal verhornt. An der dem Krüstchen entsprechenden Stelle ein mehrkammeriges Bläschen, nach unten von den zusammengepreßten Zellen des Stratum spinosum, nach oben von einer parakeratotischen Hornschicht umgrenzt. Die Septen des Bläschens bestehen aus etwas ausgezogenen Epithelzellen, der Inhalt aus geronnenem Serum mit einigen polynucleären Leukocyten. Im Zentrum die Decke der Hornschicht lädiert. Die Öffnung durch geronnenes mit reichlich Leukocyten untermischtes Serum verschlossen.

3. Papel von urticariellem Typus aus einem stärker lichenifizierten Gebiet vom rechten Vorderarm der Pat. K. Hier die Hauptveränderungen in der Epidermis. Retezapfen stark verlängert und verbreitert, ebenso Stratum spinosum. Im Zentrum der Efflorescenz im letzteren eine ganze Anzahl lacunärer Hohlräume, nach oben von der ebenfalls stärker vakuolisierten Hornschicht, nach unten von einigen wenigen Reihen des Stratum spinosum abgegrenzt. Die Vakuolen durch maschenförmig zusammenhängende Exsudat- und Fibrinwände gebildet, zwischen denen noch einzelne Zellen des Stratum spinosum erhalten sind. In der Cutis einige wenige perivasculäre Infiltrate.

Die weiteren klinischen Untersuchungen zeigten bei keinem der Patienten irgendwelchen besonderen Organbefund. Der Ernährungszustand war bei allen sehr herabgesetzt, namentlich Patient 1 und 2 sahen auffallend müde und gealtert aus. Sehnenreflexe bei allen stark gesteigert. Respiratorische Arhythmie nur schwach ausgesprochen. Bei Druck auf den Bulbus verringerte sich der Puls um weniger als 10 Schläge in der Minute. Auf Injektion von $^1/_2$—1 ccm einer 1 proz. Adrenalinlösung keine abnorme Reaktion. Nach Einträufeln von einigen Tropfen derselben Lösung in den Conjunctivalsack keine Erweiterung

der Pupillen. Über Atropin und Pilocarpin s. u. Urinbefund: Eiweiß, Zucker, Urobilin und Urobilinogen stets negativ.

Alle äußere Therapie völlig machtlos. Nach Blutwaschungen nach *Linser* und Eigenblutinjektionen nur kurz dauernde Besserung.

Der klinischen Beschreibung nach müssen wir unsere 3 Fälle zu der Prurigoart zählen, die *Besnier* als Prurigo diathésique besonders beschrieben hat. Auch wir haben neben den typischen Prurigopapeln größere kompakte Herde, die mehr oder weniger stark lichenifiziert sind, zum Teil deutlich die Charaktere des chronischen Ekzems zeigend. Besonders ausgesprochen ist auch das präeruptive Stadium, das *Jacquet* bei der akuten und subakuten Prurigo der Erwachsenen sehr eingehend beschrieben hat. Bei der 1. Patientin ergibt es sich sehr deutlich aus der ganz unbeeinflußt erzählten Anamnese, bei den beiden anderen Kranken konnten wir uns selbst davon überzeugen. Beide zeigten bei einer ersten Konsultation wegen starken Juckens sozusagen keine weiteren Hautsymptome, so daß eine sichere Diagnose nicht gestellt wurde. Erst bei einer erneuten Untersuchung, 4 resp. 6 Monate später, waren ausgeprägte Efflorescenzen vorhanden, welche eine Klassifikation ermöglichten.

Unsere Versuche, die wir nun nachstehend zusammenhängend anführen werden, beziehen sich somit auf 3 gleichartige Fälle von Prurigo diathésique. Daß sie vielleicht auch für die Prurigo im allgemeinen gültig seien, darauf weisen die Erfahrungen zahlreicher Autoren, welche über günstige therapeutische Beeinflussung durch Eigenblutinjektionen berichten, und der Befund von *Nicolas*, *Gaté* und *Dupasquier*, welche dabei eine hämoklasische Krise nachweisen konnten. Kurz möchten wir nur noch erwähnen, daß *Brocq* in seinem neuesten Buche die „Prurigo diathésique avec lichénisation et eczématisation d'E. Besnier" nicht als zur Prurigogruppe gehörig betrachtet, sondern sie unter seinen — für unsere Meinung allerdings recht weitgefaßten — Ekzembegriff einreiht. Ob diese von wesentlich morphologischen Gesichtspunkten erfolgte Abtrennung zu Recht besteht oder nicht, werden erst weitere Untersuchungen entscheiden können.

Versuche[1]).

I. Widalscher Grundversuch.

A. mit Milch:

Versuch 1. Pat. St., 15. VI. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.	Neutro.	Lymphoc.	Eos.
1.	7 Uhr 55 Min.	110	3550	79	18	1
	8 „ 5 „	200 g Milch				

[1]) Die Leukocytenzahlen sind Mittelwerte von 2 Auszählungen der gleichen Blutentnahme. Der Blutdruck wurde bestimmt mit der palpatorischen Methode: als Manometer diente das gewöhnliche Quecksilbermanometer von *Riva-Rocci*,

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.	Neutro.	Lymphoc.	Eos.
2.	8 „ 25 „	100	2900	60	29	5
3.	8 „ 45 „	100	3150	60	31	3
4.	9 „ 10 „	103	3800	58	29	2
5.	9 „ 35 „	108	4200	55	35	1
6.	10 „ 00 „	120	—			

Versuch 2. Pat. K., 18. V. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.	Neutro.	Lymphoc.	Eos.
1.	8 Uhr 10 Min.	120	6350	62	34	1,5
	8 „ 15 „	200 g Milch				
2.	8 „ 40 „	110	4250	67	30	4
3.	9 „ 15 „	108	5800	51	44	3
4.	9 „ 40 „	115	6100	67	30	1
5.	10 „ 00 „	120	7100	64	32	2

Versuch 3. Pat. W., 21. X. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 15 Min.	100	7700
	7 „ 25 „	200 g Milch	
2.	7 „ 50 „	85	6450
3.	8 „ 15 „	90	6350
4.	8 „ 45 „	105	7900
5.	9 „ 5 „	102	—

Die 3 Pat. geben also eine nach *Widal* typische Reaktion.

B. mit anderen Stoffen:

Versuch 4. Pat. St., 9. X. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	1 Uhr 15 Min.	120	4,4
	8 „ 25 „	50 g Eiklar	
2.	8 „ 45 „	103	6,6
3.	9 „ 15 „	100	6,6
4.	9 „ 45 „	110	6,4
5.	10 „ 15 „	120	6.2

Die Reaktionskurve der Leukocyten ist hier atypisch. Es dürfte sich dies dadurch erklären, daß die Pat. am Abend vor dem Versuch und dem Spitaleintritt etwa um 10 Uhr alle noch zu Hause vorhandenen Nahrungsmittel aufgegessen hatte ($^1/_2$ l Milch, $^1/_2$ l Kaffee, 300 g Bratkartoffeln, 50 g Brot).

Versuch 5. Pat. St., 10. X. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukocyten aus Fingersp.	Leukocyten aus Vene
1.	7 Uhr 50 Min.	115	6,6	6,1
	8 „ 10 „	5 g Edestin[1]) in 200 g warmem Wasser aufgeschwemmt		
2.	8 „ 20 „	110		
3.	8 „ 20 „	110	5,5	
4.	8 „ 45 „	110	4,5	
5.	9 „ 5 „	115	5,2	5,1

als Manschette die 12 cm breite von *Recklinghausen*. Während des ganzen Versuches waren die Pat. horizontal gelagert; jede psychische Erregung, die den Blutdruck hätte ändern können, wurde möglichst vermieden.

[1]) Edestin ist ein aus Hanfsamen isolierter Eiweißkörper. Wir haben dieses als Kontrolle mit beigezogen als ein vegetabilisches Eiweiß, das Pat. kaum je zu sich genommen, also auch nicht dagegen sensibilisiert sein konnte.

Versuch 6. Pat. St., 13. X. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 25 Min.	115	3950
	7 „ 35 „	10 g Milch in 200 g Wasser	
2.	7 „ 55 „	110	3950
3.	8 „ 25 „	115	4600
4.			

Versuch 7. Pat. St., 14. X. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 40 Min.	117	4150
	7 „ 45 „	20 g Traubenzucker in 200	
2.	8 „ 5 „	105	6050
3.	8 „ 25 „	105	5000
4.	8 „ 45 „	110	5200

Versuch 8. Pat. St., 16. X. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 40 Min.	116	3800
	7 „ 45 „	440 ccm Ringerlösung	
2.	8 „ 00	118	4300
3.	8 „ 25 „	111	4700
4.	8 „ 45 „	105	4700
5.	9 „ 10 „	115	4200

Über den atypischen Ausfall dieser sowie mancher der folgenden Versuche werden wir bei der allgemeinen Besprechung der Versuche näher eintreten.

II. Versuche mit Pepton[1]).

Die Prüfung der Peptonwirkung bei unseren Prurigofällen wurde uns durch eine Mitteilung von *Pagniez* und *Pasteur Vallery-Radot* nahegelegt. Diese Autoren haben 1916 einen Fall von alimentärer Urticaria beschrieben, bei dem nach Einanhme eines beliebigen Eiweißkörpers eine Hämoklasie auftrat. Dieser folgte bald ein starkes Jucken, das zur Zeit des Aufschießens der Urticariaefflorescenzen den Höhepunkt erreichte. Sie gaben dann dem Patienten, in Analogie der Erzeugung einer Antianaphylaxie, vor den Mahlzeiten ganz kleine Dosen Eiweiß mit dem Erfolg, daß sie dadurch die Krise verhindern konnten. Der Erfolg schien den Autoren zwar jeweilen dann am besten zu sein, wenn sie zur Desensibilisation dasselbe Eiweiß gaben, das Pat. bei der folgenden Mahlzeit bekam; sie erzielten jedoch denselben gleich guten Erfolg auch durch kleine Peptongaben gegen jede beliebige Eiweißart. Wenn Pat. 1 Stunde vor der Mahlzeit 0,5 g Pepton einnahm, so trat die h. Kr. und damit auch das Jucken und die Urticariaeruption nicht auf. *Widal* und seine Mitarbeiter konnten in zahlreichen Fällen diese Befunde bestätigen.

A. Versuche mit verschieden großen Peptondosen.

Versuch 9. Pat. K.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.	Neutro.	Lymphoc.	Eos.
1.	8 Uhr 30 Min.	90	6500	60	34	6
	8 „ 35 „	5 mg Pepton				

[1]) Verwendet wurde stets Peptonum siccum (*Witte*).

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.	Neutro.	Lymphoc.	Eos
2.	9 „ 00	100	9150	60	32	10
3.	9 „ 25 „	100	9200	59	37	6
4.	9 „ 50 „	110	9450	60	30	4

Versuch 10. Pat. St., 22. VI. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 45 Min.	112	3100
	8 „ 5 „	0,5 g Pepton	
2.	8 „ 25 „	125	2700
3.	8 „ 45 „	116	3350
4.	9 „ 10 „	120	4100
5.	9 „ 40 „	125	4350
6.	10 „ 15 „	135	3250
7.	10 „ 45 „	125	3400
8.	11 „ 20 „	130	—

Versuch 11. Pat. K., 23. IX. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	8 Uhr 10 Min.	110	6300
	8 „ 15 „	bis 8 Uhr 45 Min. 5 mal 1,0 g Pepton	
2.	8 „ 45 „	120	7100
3.	9 „ 15 „	120	6800
4.	9 „ 45 „	115	6800
5.	10 „ 15 „	110	6400

Das auffallende in diesen Versuchen ist — in der gegebenen Versuchsanordnung und in diesen Dosen — die Umkehrung der Reaktion, d. h. der Eintritt einer Blutdrucksteigerung und einer Vermehrung der Leukocyten. Da die Quantität des Peptons — in den gegebenen Grenzen — auf den Ablauf der Reaktion keinen Einfluß zu haben schien, so haben wir in den folgenden Versuchen stets die kleinste Dosis angeordnet um somit am ehesten evtl. eintretende Peptonschädigungen zu vermeiden

B. Der Einfluß des Peptons auf die darauffolgende Milchprobe;

Versuch 12. Pat. St., 29. VI. 1922.

Pepton 45 Min. vor Milcheinnahme:

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	8 Uhr 10 Min.	100	4500
	8 „ 15 „	5 mg Pepton	
2.	8 „ 35 „	108	3150
3.	8 „ 55 „	115	3150
	9 „ 00	200 g Milch	
4.	9 „ 20 „	112	4550
5.	9 „ 50 „	112	4000
6.	10 „ 15 „	112	4100
7.	10 „ 40 „	112	4050

Versuch 13. Pat. K., 7. VII. 1922.

Pepton 1 St. 45 Min. vor Milcheinnahme.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.	Neutro.	Lymphoc.	Eos.
1.	8 Uhr 30 Min.	90	6500	60	34	6
	8 „ 35 „	5 mg Pepton				
2.	9 „ 00	100	9150	60	32	10

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.	Neutro.	Lymphoc.	Eos.
3.	9 „ 25 „	100	9200	59	37	6
4.	9 „ 50 „	110	9450	60	30	4
5.	10 „ 00	100	7800	55	45	6
	10 „ 30 „	200 g Milch				
6.	11 „ 00	100	7000	64	28	7
7.	11 „ 30 „	100	7300	—	—	—
8.	12 „ 00	100	7100	—	—	—

Versuch 14. Pat. St., 1922.

Pepton 3 St. 10 Min. vor Milcheinnahme:

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.	Neutro.	Lymphoc.	Eos.
1.	7 Uhr 50 Min.	110	2950	53	30	0
	8 „ 15 „	5 mg Pepton				
2.	8 „ 35 „	120	4750	71	22	6
3.	9 „ 15 „	138	3750	64	30	2
4.	10 „ 10 „	125	3650	75	25	7
5.	10 „ 40 „	125	3500	60	20	5
6.	11 „ 20 „	125	3700	70	25	1
	11 „ 25 „	200 g Milch				
7.	11 „ 45 „	120	3000	62	30	4
8.	12 „ 10 „	110	2900	63	30	3
9.	12 „ 40 „	115	4550	—	—	—

Versuch 15. Pat. St., 1. VII. 1922.

Pepton 3 St. 45 Min. vor Milcheinnahme:

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 50 Min.	115	3900
	7 „ 55 „	5 mg Pepton	
2.	8 „ 15 „	120	3800
3.	8 „ 40 „	125	4700
4.	9 „ 5 „	125	5500
5.	9 „ 30 „	125	4250
6.	10 „ 00	125	3850
7.	10 „ 30 „	135	3300
8.	11 „ 00	120	3850
	11 „ 30 „	200 g Milch	
9.	11 „ 55 „	100	4800
10.	12 „ 30 „	100	3150

Diese Versuche zeigen uns, daß der Einfluß von Pepton auf die Milchprobe nach 3 Stunden schon deutlich anfängt geringer zu werden. Wir haben deshalb zu therapeutischen Zwecken das Pepton eine Stunde vor der Mahlzeit nehmen lassen. Im Gegensatz zu den Befunden bei digestiver Urticaria war ein *unmittelbarer* Einfluß des Peptons auf das Jucken und die Hautaffektion nicht zu konstatieren. Wir suchten einen Erfolg deshalb in der Weise zu erreichen, daß wir — in Analogie der Peptontherapie der französischen Autoren bei Migräne — unsere Patientin während 10 Tagen 3 mal täglich 5 mg Pepton stets 1 Stunde vor den Mahlzeiten nehmen ließen. Wenn der gewünschte Erfolg in dieser Zeit noch nicht eingetreten war, führten wir die gleiche Medikation weitere 10 Tage fort.

C. Einfluß der Peptonkur auf die Milchprobe.

Versuch 16. Pat. St., 6. VII. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 50 Min.	95	3150
	8 „ 00 „	200 g	Milch
2.	8 „ 25 „	95	3500
3.	8 „ 55 „	95	3400
4.	9 „ 25 „	95	3200
5.	10 „ 00 „	95	3800

Der Versuch wurde ausgeführt am 5. Tage der Peptonkur; ebenfalls etwa 10 Stunden nach der letzten Mahlzeit. Er zeigt uns, daß der Blutdruck schon zu Beginn des Versuches niedrig (vgl. Versuch 1) war und im weiteren Verlaufe der Untersuchung keine Änderung erfuhr. Die ebenfalls schon am Anfang tiefe Leukocytenzahl zeigt erst gegen den Schluß eine geringe Steigerung.

Versuch 17. Pat. W., 27. X. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 30 Min.	92	5700
	7 „ 40 „	200 g	Milch
2.	8 „ 00 „	77	7200
3.	8 „ 20 „	77	6650
4.	8 „ 45 „	80	7000

Versuch ausgeführt nach 5tägiger Peptonkur. Pat. hat, entgegen der Vorschrift, täglich 3mal 2 Kapseln eingenommen (um die Heilung rascher zu befördern). Blutdruck und Leukocytenzahlen im Vergleich zu Versuch 3 ebenfalls zu Beginn niedriger.

Versuch 18. Pat. W., 3. XI. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 15 Min.	80	7150
	7 „ 30 „	200 g	Milch
2.	7 „ 50 „	80	6550
3.	8 „ 15 „	80	8000
4.	9 „ 00 „	80	—
5.	9 „ 15 „	80	8800
6.	9 „ 30 „	80	7800
7.	9 „ 45 „	80	—

Der Patient hatte weiter während 7 Tagen 3mal täglich 5 mg Pepton eingenommen. Der Erfolg ist jetzt ebenso deutlich wie bei Versuch 16.

Versuch 19. Pat. St., 2. V. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 15 Min.	135	4200
	8 „ 10 „	200 g	Milch
2.	8 „ 30 „	128	3900
3.	9 „ 00 „	115	4300
4.	9 „ 25 „	115	4800
5.	9 „ 50 „	118	4250
6.	10 „ 15 „	118	4150
7.	11 „ 20 „	125	—

Versuch ausgeführt 8 Tage nach Beendigung der Peptonkur. Der Vergleich mit Nr. 1 (ausgeführt vor einer Kur) zeigt, daß die Reaktion viel geringer ausgefallen ist.

D. Der Einfluß der systematischen Peptondarreichung auf die klinischen Symptome.

Wie aus der Beschreibung der klinischen Symptome hervorgeht, ist, im Gegensatz zur digestiven Urticaria, der Zusammenhang des Juckens und der Hautveränderungen mit der Nahrungsaufnahme nicht ohne weiteres ersichtlich, d. h. es tritt nicht jedesmal nach einer solchen ein Juckanfall auf. Man bekommt vielmehr den Eindruck, als besitze die Haut eine Disposition zum Jucken und es werde ein Anfall durch bestimmte Reize, z. B. mechanischer Natur oder durch Temperaturveränderungen, ausgelöst. Die Haut scheint somit eher unter einer dauernden Einwirkung von irgendeiner Seite zu stehen, und dementsprechend war eine unmittelbare Beeinflussung der Peptontherapie auf das Jucken und die Hautveränderungen kaum zu erwarten. Eine längere Peptondarreichung jedoch, wie wir sie bei Patient St. zum erstenmal versuchten, gab uns einen offensichtlichen Erfolg. Die Haut der Patientin zeigte ein ganz verändertes Bild. Alle Papeln waren verschwunden, nur an der Stirn fanden sich an den Augenbrauen noch zwei leicht lichenifizierte Herde. Die sich recht aufmerksam beobachtende Patientin schilderte uns den Vorgang ihrer Heilung folgendermaßen:

2—3 Tage nach Beginn der Kur fing das Jucken an abends wenigerlang zu dauern; sie mußte sich im Bette nur noch $^{1}/_{2}$—1 Stunde lang kratzen bevor sie einschlafen konnte, während sie dasselbe vorher meist 4—5 Stunden tun mußte. Vom 6. Tage an habe sie seit 4 Jahren zum erstenmal die ganze Nacht ruhig schlafen können. Zugleich mit dem Jucken sei auch der Ausschlag allmählich verschwunden. Versuch 16 zeigt, daß zu dieser Zeit auch die Milchprobe negativ ausfiel. Die Heilung war jedoch nicht von langer Dauer. 4—5 Tage nach Abschluß der Kur fing das Jucken wieder an. Jeden Tag wurde es etwas stärker. 8 Tage nach der Kur waren auf der Stirne einige frische Papeln aufgetreten. An diesem Tage wurde Versuch 19 ausgeführt. Der Ausfall der Reaktion war, entsprechend der geringen Ausbildung der klinischen Symptome, nur ein recht mäßiger. Als nach etwa 4 Wochen die Intensität der Prurigo ihren früheren Grad erreicht hatte, war auch die Milchprobe bedeutend stärker.

Der Erfolg der ersten Peptonkur bei Pat. W. war nur ein sehr geringer. Ob der Grund in einer schweren Beeinflussung lag oder in der per nefas genommenen doppelten Dosis oder auch in ungenauer Befolgung der zeitlichen Vorschriften ist schwer zu entscheiden. Jeden-

falls zeigte die zu dieser Zeit vorgenommene Probe 17 noch eine recht deutliche Reaktion. Erst nach einer weiteren Kur war nach dem Konstantwerden des Blutdruckes bei der Probe auch eine Besserung der klinischen Symtome eingetreten (18).

Der Erfolg bei Patientin K. war anfänglich ebenfalls nur sehr gering. Sie gab uns aber zu, das Pepton nicht regelmäßig genommen und sich oft auch nicht an die vorgeschriebene Zeit gehalten zu haben. Die 2. Kur führte sie genau nach den Anweisungen aus; zugleich konnte sie 4 Wochen aufs Land zu ihren Eltern in die Ferien. Als wir sie 5 Wochen später wieder sahen war die Haut fast vollständig normal und das Jucken gänzlich verschwunden. Wie sie erzählte hatte schon einige Tage nach der Kur das Jucken rasch abgenommen und mit ihm auch der Hautausschlag. Etwa 3 weitere Wochen hat Patientin ihre Arbeit als Dienstmädchen gesund leisten können, als plötzlich mit dem Auftreten der Menses das Jucken wieder anfing; bald darauf setzten auch die Hautveränderungen wieder ein und beides steigerte sich in 5—6 Tagen wieder zur früheren Heftigkeit. Eine weitere Peptonkur brachte die Symptome zwar auch wieder zum Verschwinden; der Erfolg war jedoch nicht mehr von so langer Dauer.

III. Die medikamentöse Beeinflussung der Reaktion.

Die Verlängerung der Peptonwirkung bei Patientin K. durch die Ferien ließ uns die Möglichkeit einer Beeinflussung der Symptome durch Beruhigungsmittel suchen.

Versuch 20. Pat. St., 27. IX. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 20 Min.	110	4600
	7 „ 25 „	50 g Eiklar	
2.	8 „ 10 „	100	6800
3.	8 „ 30 „	97	6200
4.	9 „ 00 „	100	5300
5.	10 „ 00 „	105	—

Der Versuch, ausgeführt nach mehrtägiger Verabreichung von Bromkali, zeigt nur eine mäßige Reaktion von atypischem Verlauf.

Versuch 21. Pat. St., 26. IX. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 15 Min.	115	6800
	7 „ 25 „	50 g Eiklar	
2.	8 „ 00 „	115	5900
3.	8 „ 30 „	115	6700
4.	9 „ 00 „	115	6800

Patientin hat am Vorabend des Versuches, während sie noch unter dem Einfluß der Bromtherapie stand, 20 Tropfen Somnifen bekommen, wodurch sie die ganze Nacht hindurch tief geschlafen hatte und am Morgen des Versuches recht gut ausgeruht aussah. Ein Vergleich mit

Versuch 16 zeigt uns hier viel höhere Leukocyten und Blutdruckanfangszahlen und ein Gleichbleiben der letzteren auf diesem höheren Niveau. Die klinischen Symptome waren zwar während der folgenden kombinierten Brom- und Somnifentherapie ziemlich gering, doch nie vollständig zu beseitigen. Nach mehrtägigem Aussetzen dieser Medikation bekam Patientin während den 3 folgenden Tagen 5—6 mal täglich 0,00025 Atropin sulf., bis am Vorabend des folgenden Versuches eine leichte Akkommodationslähmung eintrat.

Versuch 22. Pat. St., 20. X. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 20 Min.	110	5200
	7 „ 20 „	200 g Milch	
2.	7 „ 50 „	93	4800
3.	8 „ 15 „	93	3800
4.	8 „ 40 „	100	6300
5.	9 „ 15 „	103	—

Es war während der Atropinkur das Jucken wieder stärker geworden und einzelne neue Papeln aufgetreten. Dieser klinischen Verschlimmerung entsprechend fiel auch die Reaktion recht bedeutend aus. Pat. bekam nun während 4 Tagen 5—8 Tropfen einer 1 promill. Pilocarpinlösung. Die klinischen Symptome wurden geringer und der folgende Versuch fiel negativ aus.

Versuch 23. Pat. St., 24. X. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.
1.	7 Uhr 30 Min.	100	4100
	7 „ 40 „	200 g Milch	
2.	8 „ 00 „	100	4800
3.	8 „ 20 „	100	4700
4.	8 „ 45 „	100	4500
5.	9 „ 5 „	100	—

Ein Vergleich mit den negativen Versuchen 16 und 21 dieser Patientin zeigen, daß die Blutdruck- und Leukocytenzahlen hier eine Mittelstellung einnehmen, daß jedoch die Anfangszahlen im Vergleich zu den übrigen (positiven) Versuchen erniedrigt sind. Ein vollständiges Verschwinden dieser Symptome war durch diese Medikation nicht erreichbar.

Ein weiterer Versuch über die Einwirkung von Physostigmin zeigt ebenfalls eine deutliche Beeinflussung der Reaktion.

Versuch 24. Pat. St., 29. IX. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Leukoc.	Puls
1.	7 Uhr 25 Min.	115	5200	76
	7 „ 25 „	0.5 ccm Physostigmin 1⁰/₀₀ subcutan		
	7 „ 35 „	110		
	7 „ 45 „	110		78
	8 „ 00 „	50 g Eiklar		
2.	8 „ 25 „	110	5600	
3.	8 „ 45 „	100	6400	76
4.	9 „ 15 „	100	5300	

Der letzte Versuch bei Patientin St. war eine Prüfung der Hämoklasie bei Prurigo durch Eigenblutinjektionen, über die bereits von *Nicolas*, *Gaté* und *Dupasquier* berichtet wurde.

Versuch 25. Pat. St., 17. X. 1922.

	Zeit	Blutdr.	Capillaren Leukocyten	Cubitalvene Leukocyten
1.	7 Uhr 35 Min.	120	5300	6500
	7 „ 45 „	Entnahme von 20 ccm Blut aus der Cubitalvene und sofortige Reinjektion in der Glutealmuskulatur		
2.	8 „ 5 „	115	4300	4000
3.	8 „ 25 „	105	5600	5800
4.	8 „ 55 „	105	5600	5200
5.	9 „ 20 „	115	—	—

Die gleichzeitige Untersuchung des Capillar- und Venenblutes gab stets nur Differenzen, die innerhalb der Fehlergrenze liegen. Die gleichen Leukocytenzahlen von Capillar- und Venenblut haben wir auch in 2 Messungen von Versuch 5 konstatieren können.

Die *Intracutanproben* mit Eiklar, Milch und Pepton verliefen bei allen Patienten reaktionslos.

IV. Versuche bei Patienten mit anderen Affektionen.

Diese Versuche wurden als Kontrolle unserer Resultate bei den Prurigofällen durchgeführt.

Die Versuche mit der *Widal*schen Milchprobe ergaben dabei folgenden Befund:

Ein *negatives* Resultat, d. h. vollständiges Gleichbleiben des Blutdruckes und der Leukocytenzahlen, dem sich nur nach einer gewissen Zeit ein Anstieg der letzteren anschloß, fanden wir in 4 Fällen von nichtdigestiver Urticaria, bei einem chronisch rezidivierenden Ekzem, einem akuten Ekzem, bei einer Acne rosacea mit typischen Migräneanfällen, einer Graviditätsdermatose und einer Silbersalvarsandermatitis mit stark ausgesprochenem Parkinsonismus nach Encephalitis lethargica.

Eine leichte Senkung von Blutdruck und Leukocytenzahlen verzeichneten wir bei einer Graviditätsdermatose und einem chronischen Analekzem.

Positiv war die Reaktion in 4 Fällen von Salvarsanschädigung in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von *Widal*, *Abrami* und *Jancovesco*. Einmal handelte es sich um eine Silbersalvarsandermatitis, das zweitemal um einen Ikterus nach Neosalvarsan. Beidemal war die Urobilinprobe im Urin stark positiv. In den 2 weiteren Fällen bestand die Schädigung nur in vasomotorischen Symptomen nach der Injektion und in starken Wallungen und Schwindelanfällen nach dem Essen. Hier war die Urobilinprobe im Urin nur sehr schwach.

Stets ein sehr stark positives Resultat zeigte ein Fall von *Migräne* mit Flimmerskotomen und Parästhesien und *Dermatitis herpetiformis Duhring.* Anamnestisch bemerkenswert ist bei ihm, daß sowohl die Mutter und eine Schwester an Migräne leiden und in der Familie des Vaters ein Fall von Epilepsie vorhanden ist. Der Patient selbst erlitt auf die Injektion von 1 ccm einer 1 proz. Adrenalinlösung einen außerordentlich heftigen schockartigen Anfall. Eintropfen von 3 Tropfen Adrenalin hatte dagegen keine Erweiterung der Pupille zur Folge; bei Druck auf den Bulbus trat keine Pulsverlangsamung ein. Urobilin- und Urobilinogenprobe im Urin negativ. Eine Eigenblutinjektion ergab bei diesem Patienten ebenfalls eine recht starke hämoklasische Reaktion.

Kontrollversuche mit Eigenblutinjektionen ergaben bei 2 Patienten mit unkomplizierter Gonorrhöe neben vollständig gleichbleibendem Blutdruck ein vorübergehendes leichtes Sinken der Leukocyten.

Schließlich zeigte sich bei vier weiteren Kontrollpatienten, daß Peptongaben in Dosen von 5 mg bis 0,5 g keinerlei Veränderung von Blutdruck und Leukocytenzahlen erzeugten.

Besprechung der Versuche.

1. *Zusammenfassung der Versuchsresultate.*

Die alimentäre Hämoklasie war bei unseren 3 Patienten in unbeeinflußtem Zustande stets sehr deutlich, und zwar auf jedes beliebige Eiweiß, wenn es in genügender Menge zur Verwendung kam (Milch, Eiklar, Edestin). Es traten ferner Reaktionen auf nach Pepton, nach Traubenzucker- und Ringerlösungeinnahme und nach einer intraglutäalen Eigenblutinjektion. Die Reaktion verlief in den meisten Fällen nach Eiweißeinnahme genau nach den Angaben *Widals.* Parallel mit der Blutdrucksenkung ging die Verminderung der Leukocytenzahl einher, um mit dem erneuten Anstieg des Blutdruckes ebenfalls wieder zuzunehmen und nach einer gewissen Zeit eine Zahl zu erreichen, die über der vor dem Versuche ermittelten Anfangszahl stand. Mit der Verminderung der Leukocyten trat meist zugleich eine mehr oder weniger starke relative Vermehrung der Lymphocyten auf und ein Anstieg der Eosinophilen. In anderen Fällen war dagegen der Reaktionsablauf ein atypischer neben einer Senkung des Blutdruckes, z. B. Anstieg der Leukocyten. Eine besondere Stellung nehmen die Versuche mit Pepton ein, indem bei ihnen meist parallel mit einer transitorischen Blutdrucksteigerung eine gleichartige Vermehrung der Leukocyten auftrat. In einigen Fällen verlief jedoch die Reaktion auch so, daß neben der Erhöhung des Blutdruckes eine Verminderung der Leukocyten einherging.

Bei dem Versuche mit Edestin haben wir zweimal, bei dem Versuch mit der intraglutäalen Eigenblutinjektion bei allen Untersuchungen die Leukocytenzahlen

aus den Capillaren der Fingerspitze mit denjenigen aus der gestauten Vena cubiti desselben Armes verglichen und stets übereinstimmende Werte gefunden.

Zur Erklärung der Verschiedenartigkeit des Reaktionsablaufes können verschiedene Momente in Betracht kommen. So dürften die atypisch verlaufenden gekreuzten Reaktionen oft durch Veränderung der Reaktionsfähigkeit, wie z. B. bei Versuch 4 nachgewiesen, durch eine spät abends vor dem Versuchstage eingenommene Mahlzeit bedingt sein. Andererseits wird durch die Methode der Messung von 20 zu 20 Minuten der Ablauf der Reaktion nicht in seiner Totalität erfaßt; besonders die Möglichkeit kurzer initialer Schwankungen der Leukocyten- und Blutdruckzahl kann nicht ausgeschlossen werden.

Wir möchten hierzu zum Vergleiche an die Angaben von *Biedl* und *Kraus* erinnern, die auf Grund zahlreicher Tierexperimente zeigen konnten, daß beim anaphylaktischen und beim Peptonschock bei Hunden, Meerschweinchen und Kaninchen zuerst eine kurze initiale Blutdrucksteigerung eintritt, der ein länger dauernder Abfall folgt: daß es aber von diesem Typus mehrfache Abweichungen gibt.

Obwohl wir so die Sonderstellung der Peptonversuche keineswegs aufklären können, glauben wir doch, daß ein prinzipieller Unterschied zwischen der typischen Hämoklasie und der Peptonreaktion nicht bestehe, da es bei beiden atypische Reaktionen gibt, die als Übergänge zwischen beiden angesehen werden können.

Unsere Versuche zeigen weiter, daß ein vorausgegangener Peptonschock das Eintreten einer Hämoklasie nach Eiweißaufnahme verhindert, daß aber nach ca. 3 Stunden dieser Einfluß allmählich zu schwinden beginnt. Die mehrtägige Einnahme von bestimmten Quanten Pepton je 1 Stunde vor den 3 Mahlzeiten (Peptonkur) hat eine vollständige Reaktionsunfähigkeit, d. h. ein Nichteintreten der Hämoklasie für längere Zeit zur Folge, wobei der Blutdruck konstant auf einem tieferen Niveau stehen bleibt. Diese Beeinflussung der Reaktionsfähigkeit haben wir noch 8 Tage nach dem Aussetzen des Peptons nachweisen können. Mit dem Verschwinden der Hämoklasie nehmen auch gleichzeitig die klinischen Symptome ab und verlieren sich allmählich ganz, um aber mit dem Neuauftreten der Hämoklasie (nach Aussetzen des Peptons) aufs neue zu erscheinen.

(Über unsere Versuche mit Bromkali, Somnifen, Physostigmin, Pilocarpin und Atropin s. u.)

Den Beweis, daß diese positiven Befunde bei unseren Prurigokranken nicht zufälliger Natur waren, erbrachten uns — außer dem Erfolg der Peptontherapie — auch die Kontrollen.

Von 23 Patienten mit verschiedenen anderen Affektionen reagierten 5 deutlich positiv, darunter 4 mit Leberschädigung durch Salvarsan, bei denen dieser Ausfall nach den Angaben von *Widal*, *Abrami* und

Brissaud zu erwarten war. Daß wir in diesen Befunden keineswegs auch eine Bestätigung der theoretischen Begründung dieser Autoren vom Zustandekommen der digestiven Hämoklasie bei Leberschädigungen sehen, möchten wir hier nur beiläufig erwähnen.

Der 5. Fall mit positiver Reaktion war ein Patient mit Dermatitis herpetiformis Duhring und Migräne, der auch auf Eigenblutinjektionen eine deutliche Hämoklasie zeigte. Was uns bei diesem Fall ebenfalls an einen Zusammenhang der Hautveränderungen mit der hämoklasischen Reaktionsfähigkeit denken läßt, ist die Angabe von *Nicolas*, *Gaté* und *Duspaquier* und anderen Autoren, daß die Dermatitis herpetiformis sich gleich wie die Prurigo durch Eigenblutinjektionen günstig beeinflussen lasse. Da wir jedoch keine weiteren Fälle dieser Art zur Verfügung hatten, wollen wir nicht weiter darauf eingehen.

Bei allen übrigen Kontrollpatienten war eine hämoklasische Reaktionsfähigkeit nicht nachweisbar.

Es ist möglich, daß jedoch auch noch bei anderen Affektionen die Hämoklasie eine Rolle spielt. Vorläufig können wir nur sagen, daß unsere Befunde für die Prurigo diathésique etwas auffallend Charakteristisches und Einheitliches haben, so daß ein Zufall kaum mitspielen dürfte.

2. *Über den Mechanismus der Hämoklasie.* Wir gehen von der Voraussetzung aus, daß die h. Kr. (s. Einleitung) eine typisch verlaufende Reaktion ist, die unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Bedingungen zustandekommen kann. Da wir in den folgenden Betrachtungen den Mechanismus dieser Reaktion studieren wollen, wir dabei also diejenigen Momente, die diesen Mechanismus auslösen, außer acht lassen können, so glauben wir die aus Beobachtungen bei einer bestimmten Schockart gemachten Schlüsse auch auf andere per analogiam anwenden zu dürfen. Wenn wir uns dabei oft auf die Ergebnisse bei der Anaphylaxie stützen, so tun wir dies, weil bei ihr die Entstehung und der Ablauf der Schockphänomene, also auch der Hämoklasie, am besten untersucht sind.

So fanden *Biedl* und *Kraus*, daß beim Hunde als wesentliches, ja oft einziges Symptom des anaphylaktischen Schocks die Blutdrucksenkung zu gelten habe, und daß mit ihr zugleich die polynucleären Leukocyten aus dem Blute fast vollständig verschwinden, daß dagegen beim Meerschweinchen die Respirationsstörungen im Vordergrunde stehen und die Blutdrucksenkung nur als Folge derselben anzusehen ist. Eine genauere Erforschung des die Blutdrucksenkung hervorrufenden Mechanismus verdanken wir *Mautner* und *Pick*. Diese konnten zeigen, daß die Leber der Carnivoren (Hund und Katze) nach intravenöser Injektion von schockauslösenden Substanzen mit einem Krampf der Lebercapillaren reagiert; die Herbivorenleber (Meerschweinchen, Ka-

ninchen, Affe) sich dabei — in diesem Sinne — völlig indifferent verhält. Bei diesen reagiert, wie schon vorher *Schultz* und *Airila* gezeigt haben, die Lunge mit einem Krampf der Lungencapillaren, oder wie beim Meerschweinchen, mit einem Bronchospasmus. *Mautner* und *Pick* nehmen dabei an, daß die Leber der Carnivoren entweder in den Endcapillaren der Vena portae oder der Vena hepatica oder im Zwischengebiete beider einen äußerst empfindlichen Nervenapparat besitze, welcher nach intravenöser Zufuhr einer schockauslösenden Substanz mit einem Krampf der Leber reagiert. Der dadurch ausgelöste Verschluß des venösen Blutstromes der Leber und des Darmgebietes, das sich hinter der Leber anstaut, bewirkt eine mangelhafte Füllung des rechten Herzens mit folgender Blutdrucksenkung. Dieser Krampf geht allmählich in Lähmung, d. h. in Erweiterung dieser Gefäße über, was ebenfalls einen niedrigen Blutdruck bedingt.

Auf die übrigen Komponenten der Hämoklasie, die Veränderung der Gerinnungsfähigkeit und des refraktometrischen Index, die wir bei unseren Patienten nicht untersuchen konnten, sei hier nicht weiter eingegangen.

Da so die Reaktion eines besonders empfindlichen Schockorganes in den Vordergrund tritt und die Symptome, die durch andere Schockgewebe ausgelöst werden können, vollständig verdeckt, so erscheint bei den einzelnen Tierspezies die anaphylaktische Symptomatologie als eine ziemlich gleichmäßige. Beim Menschen ist dies nicht der Fall. Hier fehlt diese Uniformität vollständig, „bei ihm reagiert jedes Organ", so sagt *Doerr*, „falls es an der Reaktion teilnimmt mit einer ganz bestimmten Störung: die Lunge mit dem auf Bronchialkrampf beruhendem Asthma, die Haut mit Urticaria oder Ekzem, die Hautgefäße mit angioneurotischen Ödemen, der Verdauungstraktus mit Kolik, Erbrechen und Diarrhöe, die Leber vermutlich ebenfalls mit einem Schock". *Cori* und *Mautner* ist es neuestens sogar gelungen, zu zeigen, daß der Krampf der Lebervenen auch beim Menschen auftritt, und daß er beim Entstehen der h. Kr. von ausschlaggebender Bedeutung ist. Ferner konnten sie aber auch, in Anlehnung an die Tierexperimente von *Lamson* und *Roca*, nachweisen, daß diese Sperrvorrichtung in den Lebervenen nicht nur im anaphylaktischen Schock, in den Pepton- und Histaminvergiftungen in Funktion tritt, sondern schon bei alleiniger Wasserzufuhr.

Wenn wir unter Berücksichtigung dieser Tatsachen uns nun fragen, ob auch in unseren Fällen *ein* Organ und *welches* als Reaktionsorgan anzusehen sei, so lassen uns die Auslösbarkeit des Schockes durch orale Zufuhr und die Symptomatologie, d. h. der Ablauf der Hämoklasie ohne andere klinische Symptome, welche *unmittelbar* von ihr abhängen und auf ein besonderes Organ hinweisen, vor allem an die *Leber* als

Schockorgan denken. Den deutlichsten Beweis hierfür sehen wir in dem durch die Peptonkur eintretenden Verschwinden der Reaktionsfähigkeit und die zugleich bestehende konstant bleibende Tiefe des Blutdruckes. Es stehen diese Versuche in Analogie mit den Beobachtungen von *Biedl* und *Kraus*, daß die Leber nach einem Schock innerhalb 24 Stunden nicht mehr imstande ist auf eine schockauslösende Gabe erneut zu reagieren und mit der Ansicht von *Mautner* und *Pick*, die in der sich entwickelten Immunität ausschließlich eine Immunität der Lebercapillaren sehen, da die Lungencapillaren von solchen immunen Tieren durch erneute Peptonzufuhr immer noch kräftig verengt werden. Auch der Darm, der bei unseren Versuchen mit oraler Zufuhr hauptsächlich noch in Frage kommen könnte, kann in kurzer Zeit mehrere Male mit einem Krampf seiner Muskulatur reagieren, wie dies *Massini* und *Brack* am isolierten zwei- und dreifach sensibilisierten Meerschweinchendarm zeigen konnten. Daß auf eine intramuskuläre Eigenblutinjektion ebenfalls eine Hämoklasie ohne sonstige Symptome eintritt, spricht nicht gegen die Annahme der Leber als sensibles Schockorgan, da ja auch experimentell bei den einzelnen Tierspezies stets das gleiche Schockorgan auf ganz verschiedene Applikationsweisen ansprechen kann. Auch daß die Leukocytenzahlen der Capillaren und Venen in gleicher Weise ansteigen und abfallen läßt sich wohl ebenso für die Annahme eines zentralen Schockorganes verwenden.

In bezug auf die Frage des Schockorganes sei hier auch noch in Anlehnung an die von *Mautner* und *Pick* gefundene Differenz der Reaktionsfähigkeit der einzelnen Tierspezies, an eine Beobachtung erinnert, die schon bei *Besnier* und *Jacquet* besondere Aufmerksamkeit erregt hat, nämlich das Alternieren der Prurigo mit Asthma bronchiale. Dieser Wechsel wäre nach unseren Ausführungen damit zu erklären, daß zur Zeit der Prurigo die Leber, in der Asthmaperiode die Lunge als Schockorgan funktioniert.

Das Zustandekommen des Leberschockes würden wir uns, ebenfalls im Sinne von *Mautner* und *Pick*, auf Grund eines nervösen Reflexapparates vorstellen. Hierzu veranlassen uns diejenigen unserer Versuche, die zeigen, daß die hämoklasische Reaktionsfähigkeit durch Beruhigungsmittel (Brom, Somnifen) beeinflußt werden kann. Daß hierbei das autonome Nervensystem, speziell der Vagus, wahrscheinlich eine große Rolle spielt, beweisen die Versuche mit den spezifisch wirkenden Alkaloiden Atropin, Pilocarpin und Physostigmin. Es ist hierbei besonders hervorzuheben, daß das Atropin im Gegensatz zur Anaphylaxie die Reaktion verstärkt, während Pilocarpin und Physostigmin sie vermindern. Hinzufügen möchten wir noch, daß es uns bei keinem unserer Patienten gelungen ist, andere Symptome einer besonderen Reizbarkeit oder Labilität des Vagus oder Sympathicus nachzuweisen.

—

Für die Rolle der Vaguswirkung sprechen auch folgende Literaturangaben.

Tinel und *Santenoise* fanden bei ihren Untersuchungen bei Manischen und Epileptikern die *Widal*sche Probe zur Zeit eines Erregungszustandes positiv ausfallend, während sie in der Ruheperiode vollständig negativ war. Beruhigungsmittel konnten sie zum Verschwinden bringen. Mit dem Auftreten des digestiven Schockes trat zulgeich eine Verstärkung des oculo-cardialen Reflexes auf; bei seinem Verschwinden eine Abschwächung desselben. Die Autoren sind deshalb der Ansicht, daß die digestive Hämoklasie ein reflektorischer Vorgang sei und von der Labilität des autonomen Nervensystems abhänge.

Verschiedene deutsche Autoren (*Schiff* und *Stransky*, *Glaser* u. a.) halten den Leukocytensturz bei Säuglingen und Kindern bis zur Pubertät für normal, weil nach der Ansicht *Glasers* Kinder vagotonisch seien. Eine positive *Widal*sche Probe bei Erwachsenen spreche ebenfalls für Vagatonie.

Schon die gleichen Autoren ebenso *Cori* und *Mautner* hatten auch gezeigt, daß die Hämoklasie nicht nur nach Aufnahme von Eiweißkörpern auftritt, sondern auch nach Fett, Kohlehydraten, reinem Wasser u. a. m. Dem entsprechen auch unsere Versuche mit Traubenzucker resp. Ringerlösung. Die Versuche mit intraglutäalen Eigenblutinjektionen zeigen ferner, daß die Reaktion auch auf andere Weise als durch orale Zufuhr ausgelöst werden kann.

Aus diesen Ausführungen geht wohl ohne weiteres hervor, daß wir uns den Erklärungen von *Widal*, *Abrami* und *Jancovesco* vom Zustandekommen der digestiven Hämoklasie auf Grund der Störung einer proteopexischen Funktion der Leber nicht anschließen können. Daß auch die tierexperimentellen Grundlagen in dieser Theorie nicht stimmen, glaubt *Baillif* in einer Nachprüfung dieser Versuche nachgewiesen zu haben. Andererseits scheinen auch *Widal*, *Abrami* und *Jancovesco* selber das Zustandekommen einer digestiven Hämoklasie ohne Leberschädigung für möglich zu halten. So führen sie einmal aus, daß die digestive Hämoklasie bei alimentärer Urticaria durch die proteopexische Funktion der Leber wahrscheinlich begünstigt werde, dazu aber nicht unbedingt nötig sei.

Was nun noch die Frage anbelangt, ob es sich in unseren Fällen um Anaphylaxie handle oder nicht, so dürfte dieselbe auf Grund der bereits vorgeführten Tatsachen leicht zu entscheiden sein. Der positive Ausfall der Reaktion bei unseren Prurigopatienten auf jedes beliebige Eiweiß, auf Pepton, Traubenzucker und Ringerlösung, auf die intramuskuläre Injektion von Eigenblut und das fehlende Eintreten einer Antianaphylaxie sprechen eindeutig dagegen.

Schon *Widal*, *Abrami* und *Jancovesco* haben auf Grund der Zugehörigkeit zur Anaphylaxie zwei verschiedene Arten von alimentärer Urticaria

unterschieden. Bei der ersten wird die Hämoklasie nur durch einen ganz bestimmten Stoff ausgelöst und es tritt nach Ablauf der Reaktion eine länger dauernde Antianaphylaxie auf. Bei der zweiten Gruppe können die Erscheinungen durch jeden beliebigen Eiweißkörper verursacht werden und es folgt ihnen nur eine kurze Latenzzeit bis die alte Reaktionsfähigkeit wieder gleich stark ist. Die Fälle der zweiten Gruppe werden von diesen Autoren nicht für anaphylaktische gehalten. Es sind dies Tatsachen, die von zahlreichen Anhängern der *Widal*schen Anschauungen sehr oft übersehen worden sind.

III. *Der Zusammenhang zwischen der Hämoklasie und den klinischen Symptomen.* In unseren Prurigofällen stellt sich dieser nicht so einfach dar, wie z. B. in denen von alimentärer Urticaria. Dort schließt sich an die einmalig ausgelöste Hämoklasie die Quaddeleruption an und klingt nach einiger Zeit wieder restlos ab.

Daß aber auch in unseren Fällen ein Zusammenhang da ist, geht aus dem Einfluß und dem Erfolg der Peptonkuren eindeutig hervor, indem zunächst die hämoklasische Reaktion abnimmt und dann auch das Jucken und die Efflorescenzen zurückgehen. Umgekehrt treten nach Erlöschen der Peptonwirkung erst die Hämoklasie und dann Jucken und Hautveränderungen wieder auf. Die Hämoklasie und die Hauterscheinungen sind *nicht* als koordinierte Folgen einer gemeinsamen Ursache aufzufassen, sondern die letzteren sind von den ersteren abhängig. Auf welchem Wege diese Beeinflussung der Haut zustandekommt, können wir allerdings nicht angeben. Wir müssen aber annehmen, daß es eine länger dauernde Einwirkung der an der Hämoklasie erkenntlichen Körperstörung ist, welche allmählich zu dem an der Haut auftretenden Juckreiz führt, an den sich dann — vielleicht durch die Irritation des Kratzens bedingt oder mitbedingt — die papulösen Efflorescenzen anschließen. Auch darüber können wir uns nicht bestimmt äußern, welcher Art diese Körperstörung ist. Wir können nur nach unseren Befunden annehmen, daß es sich um einen reflektorisch auf nervösem Weg bedingten Vorgang handelt, der mit einiger Wahrscheinlichkeit an die Leber gebunden ist.

Zu einer völligen Klärung der *Ätiologie und Pathogenese der Prurigo diathesique* sind wir somit durch unsere Versuche nicht gelangt. Sie decken aber wohl doch recht interessante Beziehungen auf und dürften deshalb zur Förderung des Problems beitragen. In diesem Sinne könnte sich die in der Einleitung zitierte Definition von *Jacquet* nun etwa so präzisieren lassen:

Die Prurigo diathésique beruht auf einer besonderen Empfindlichkeit eines unter der Herrschaft des autonomen Nervensystems stehenden Reflexapparates, der wahrscheinlich in der Leber gelegen ist und auf jede Nahrungsaufnahme in Aktion treten kann. Diese abnorme Reaktion

zeigt sich im Auftreten einer hämoklasischen Krise und hat sekundär das Jucken und die Hautveränderungen zur Folge.

Literatur.

Baillif, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **27**, 1. 1923. — *Besnier*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1892. — *Biedl* und *Kraus*, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. I. Ergänzungsband 1911, S. 289. — *Bouché* und *Hustin*, Presse méd. 1921. — *Brack*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **31**, 407. — *Brocq*, Précis-Atlas de pratique derm. 1921, S. 683. — *Cori* und *Mautner*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **26**, 301. — *Doerr*, Allergie und Anaphylaxie in Kolle-Wassermann **2**, 2. 1913. — *Doerr*, Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung in Weichardts Ergebn. d. Immunitätsforsch. usw. 1914. — *Doerr*, Die Anaphylaxieforschung. Ebenda 1922. — *Doerr* und *Moldovan*, Biochem. Zeitschr. 1912. — *Garrelon* und *Santenoise*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **2**, 903. — *Glaser*, Med. Klinik 1922, Nr. 11. — *Jacquet*, La pratique derm. **4**, 44. 1904. — *Lamson* und *Roca*, zitiert nach *Cori* und *Mautner*. — *Lepehne*, Kritisches Sammelreferat über die *Widal*sche Hämoklasie als Leberfunktionsprüfung. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 20. — *Massini*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **27**, Heft 3. — *Mautner* und *Pick*, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 141. — *Mautner* und *Pick*, Biochem, Zeitschr. 1922, S. 122. — *Nicolas*, *Gaté* und *Duspaquier*, Ann. de dermatol. et de syphilgr. 1922. — *Pagnier* und *Pasteur Vallery-Radot*, Presse méd. 1916. — *Schiff* und *Stransky*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — *Schulz* und *Airila*, zitiert von *Mautner* und *Pick*. — *Tinel* und *Santenoise*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1921, S. 715 und 844. — *Tinel* und *Santenoise*, Presse méd. 1922. — *Widal*, *Abrami* und *Brissaud*, Semaine méd. 1913. — *Widal*, *Abrami* und *Brissaud*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **173**, 207. 1921. — *Widal*, *Abrami*, *Brissaud* und *Joltrain*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1914. — *Widal*, *Abrami* und *Jancovesco*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **171**, 74, 152 und 255. 1920. — *Widal*, *Abrami* und *Jancovesco*, Presse méd. 1920. — *Widal*, *Abrami* und *Lermoyez*, Presse méd. 1922. — Nachtrag: *Claude*, *Santenoise* und *Schiff*, Variation digestive du taux leucocytaire. Rapport avec l'insuffisance hépatique et le tonus vago-sympathique. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1923.

Autorenverzeichnis.

Blumenthal, Franz und *Asta von Mallinckrodt-Haupt.* Zur Biologie der Hautpilze. S. 458.
Bruck, W. Über die Hämoklasie und ihre Bedeutung für die Ätiologie und die Pathogenese der Prurigo. S. 490.
Brüning, Hildegard. Partielles Ausbleiben eines makulopapulösen Exanthems nach heißen Umschlägen. S. 113.
Engelhardt, Willy. Die pathogenen Hyphomyceten der Gießener Gegend. S. 251.
Fulde, Ewald. Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. S. 6.
Funfack, Max. Ein Fall von allgemeiner Hautmelanose nach Chinintherapie bei Pemphigus. S. 194.
Frei, Wilhelm. Zur Pathologie und Therapie der Impfsyphilis und spontanen Spirochätose des Kaninchens. S. 365.
Friede, K. A. von, siehe Kritschewsky, I. L.
Gumpert, Martin, siehe Langer, Erich.
Hofmann, Edmund. Untersuchungen an Kulturspirochäten. S. 306.
Jessner, Max. Experimentelle und histologische Studien über Hautsporotrichose an Ratten. S. 139.
Kartamischew, Anatol siehe Pokorny, A.
Kaufmann-Wolf, Marie. Beitrag zur Kenntnis der präcarcinomatösen Alteration bei pigmentierten Naevi. S. 73.
Kreibich, C. Neurodermitis decalvans. S. 15.
— Sklerodermieartige Lichtdermatose. S. 454.
— Parapsoriasis atrophicans. S. 476.
Kritschewsky, I. L. Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan. S. 32.
Kritschewsky, I. L. Zur Frage der Pathogenese der krankhaften Erscheinungen und Todesfälle nach Anwendung von Salvarsan in Verbindung mit der Neutralisierung seiner Eigenschaften. S. 46.
— und *K. A. von Friede.* Die pathologische Anatomie und Pathogenese der Salvarsanvergiftung. S. 60.
— *L. W.* Die Wirkung des Neosalvarsans auf das Serum und die geformten Elemente des Blutes in vitro. S. 302.
Langer, Erich und *Martin Gumpert.* Zur Kenntnis der Recklinghausenschen Krankheit. S. 277.
Lauerbach, Fritz. Ein Fall von Hemi-Hypoplasie des Gesichtes und der Zunge, mit kritischen Bemerkungen zum Symptomenbild der Rombergschen Hemiatrophia faciei. S. 285.
Lippert, H. Kritischer Beitrag zu Levens Arbeit: Naevus linearis atrophicus et depigmentosus. S. 169.
Mallinckrodt-Haupt, Asta von, siehe Blumenthal, Franz.
Mayr, Julius K. Zur Theorie und Praxis der Kolloidreaktionen mit besonderer Berücksichtigung der Goldsolreaktion. S. 200.
Oelze, F. W. Über Keratosis gonorrhoica (Provokation durch Röntgenstrahlen, histologischer Befund in polarisiertem Licht und Dunkelfeld). S. 1.
Pappenheim, M. Über die Veränderungen des Liquor cerebrospinalis bei der nichtnervösen Lues und über ihre prognostische Bedeutung. S. 117.

Pick, Erwin. Zur Bewertung der Goldsolreaktion im syphilitischen Liquor cerebrospinalis. S. 104.

Pokorny, Adolf u. *Anatol Kartamischew.* Zur Ödembereitschaft der Dermatitis herpetiformis Duhring und ihrer Analogie mit dem Pemphigus vegetans. S. 481.

Rothmann, Stephan. Untersuchungen über Xeroderma pigmentosum. S. 440.

Schmidt, W. J. Fehlt dem menschlichen Haar eine Cuticula (Epidermicula), sind die Elemente seiner Rinde zopfartig verflochten? S. 237.

Siemens, Hermann Werner. Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. V. S. 175.

Silberstein, S. Zur Pathogenese der Salvarsandermatitis und über den Arsennachweis in der Haut nach Salvarsanbehandlung. S. 260.

Sklarz, Ernst. Über Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris et plantaris (Buschke-Fischer). S. 295.

Stümpke, Gustav. Mycosis fungoides? Dermatose anderer Provenienz. S. 23.



ARCHIV
FÜR
DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND **W. PICK**-TEPLITZ-SCHÖNAU

145. BAND

MIT 18 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924



VERHANDLUNGEN
DER
DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

DREIZEHNTER KONGRESS

GEHALTEN ZU MÜNCHEN, 20.—24. MAI 1923

IM AUFTRAGE DER GESELLSCHAFT
HERAUSGEGEBEN VON

PROFESSOR LEO RITTER VON ZUMBUSCH
GESCHÄFTSLEITER DES KONGRESSES



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1924

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

Sitzungsberichte.

Erste Sitzung. Montag, den 21. Mai, 9 Uhr vormittags im anatomischen Institut.

Seite

Veiel-Cannstatt: Eröffnungsrede 3

Referat über Ekzem:

1. *Kreibich*-Prag: Ätiologie und Pathogenese 6
2. *Bloch*-Zürich: Pathogenese 34
3. *Riecke*-Göttingen: Symptomatologie und Abgrenzung von verwandten Dermatosen 82
4. *Pinkus*-Berlin: Therapie 127

Vorträge über Ekzem und verwandte Dermatosen:

5. *Gans*-Heidelberg: Calciumbilder in der Haut 135
6. *Hammer*-Stuttgart: Über die Beziehungen der Impetigo zum Ekzem . 137
7. *Ehrmann*-Wien: Über die Neurodermitis, Histologie und Klinik 142
8. *Luithlen*-Wien: Ätiologische Therapie des Ekzems 147
9. *Pokorny*-Prag: Neurodermitis rubra 148

Diskussion zu den Referaten über „*Ekzem*“ und den bisher gehaltenen Vorträgen.

Diskussion: *Rost*-Freiburg i. B. 152
Jadassohn-Breslau 153
Rajka-Pest 155
Samberger-Prag 156
Tachau-Braunschweig 161
Voigt-Nürnberg 162
Ehrmann-Wien 163
Riecke-Göttingen: Schlußwort 163

Zweite Sitzung. Montag, den 21. Mai, 1/2 3 Uhr nachmittags im anatomischen Institut.

10. *Schumacher*-Berlin: Zum chemischen Aufbau des Gonokokkus 164
Diskussion: *E. Hoffmann*-Bonn 164
11. *Heuck* und *Lochbrunner*-München: Komplementbindungsversuche bei Gonorrhöe 164
12. *Hitzelberger*-München: Erfahrungen bei gonorrhoischer Nebenhodenentzündung mit der Methode *Zirn* 169
13. *Habermann*-Cöln: Die Röntgentherapie der gonorrhoischen Komplikationen 171
Diskussion: *Mucha*-Wien 172
Galewsky-Dresden 172

Seite

14. *Krebs*-Leipzig: Richtlinien in der Gonorrhöebehandlung der Frauen . . 172
15. *Perutz*-Wien: Beiträge zur experimentellen Pharmakologie des männlichen Genitale 172
16. *Scholtz*-Königsberg i. P.: Neue Wege zur Abortivbehandlung der Gonorrhöe 173
17. *Oelze*-Leipzig: Gonorrhöebehandlung innerhalb der Urethralschleimhaut 175
18. *Meta Oelze-Rheinboldt*-Leipzig: Portiobestrahlung bei Gonorrhöe und Fluor 176

Filmvorführung im Sendlingertorlichtspiel, Dienstag, den 22. Mai, 8 Uhr früh:

19. *Arzt*-Wien: Das v. Hebrasche Wasserbett und seine Verwendung. . . . 176
20. *Arzt*-Wien: Die Mikrosporie 176
21. *Schereschewsky*-Berlin: Demonstration zur originären Kaninchensyphilis und Luesprophylaxe 177

Dritte Sitzung. Dienstag, den 22. Mai, 9 Uhr vormittags im anatomischen Institut.

22. *E. Hoffmann* und *Schreus*-Bonn: Über Spätschädigung des Bindegewebes nach gefilterten Röntgendosen 178
    Diskussion: *E. Hoffmann*-Bonn 178
    Galewsky-Dresden 178
    Justus-Pest 178
    Hahn-Hamburg 178
    v. Zumbusch-München 179
    Kyrle-Wien 179
    Bloch-Zürich 179
23. *Riehl*-Wien: Über die Spuren des elektrischen Starkstroms in der Haut 179
    Diskussion: *Veiel*-Cannstatt 180
24. *Keller*-Freiburg i. B.: Der Einfluß des ultravioletten Lichtes auf die Oxydasereaktion im Gewebe 180
    Diskussion: *Rost*-Freiburg i. B. 182
25. *Kreibich*-Prag: Ein Lichtfall 182
    Diskussion: *Werther*-Dresden 182
26. *E. F. Müller*-Hamburg: Die Beziehungen der Haut zum autonomen Nervensystem 183
    Diskussion: *Gans*-Heidelberg 186
    Veiel-Cannstatt 186
    Rudolf Müller-Wien 186
    Rothmann-Gießen 187
    E. Hoffmann-Bonn 187
27. *Max Jessner* und *Heinrich Hoffmann*-Breslau: Der Einfluß des Serums Allergischer auf Trichophytonpilze 187
    Diskussion: *Arzt*-Wien 192
28. *Buschke* und *Langer*-Berlin: Schleimhautveränderungen bei Ratten durch Teereinwirkung 192
29. *Buschke* und *Peiser*-Berlin: Schleimhaut und Knochenveränderungen bei Ratten durch Thalliumeinwirkung 192
30. *Lipschütz*-Wien: Die Hautveränderungen bei der experimentellen Erzeugung des Teercarcinoms der Maus mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Pigmenterzeugung 197
    Diskussion zu den drei Vorträgen: *Bloch*-Zürich 198
    Bering-Essen 198
    E. Hoffmann-Bonn 198

Seite
Lipschütz-Wien 198
Rothmann-Gießen 199
Buschke-Berlin: Schlußwort 199
31. *Mertens*-München: Pigmentveränderungen an einem Melanomschimmel 199
Diskussion: *Moncorps*-München 201
Lipschütz-Wien 202
Rothmann-Gießen 202
Bloch-Zürich 202
Thannhauser-München 202
32. *J. K. Mayr*-München: Die Hauterscheinungen beim Diabetes 203
33. *Uliczka*-München: Über Amyloid bei Dermatosen 206
34. *Siemens*-München: Über die Ätiologie der Naevi 207
35. *Siemens*-München: Über Epidermoide und Follikularcysten 210
36. *Carl Schumacher*-München: Beitrag zur Dermatoskopie 211
37. *Thieme*-München: Die Verwendung des Urochromverfahrens in der Klinik 215
38. *Memmesheimer*-Essen: Über physikalisch-chemische Blutuntersuchung bei Gesunden und Kranken 219
Diskussion: *Urbach*-Wien 220
39. *Lenz*-München: Über die Beseitigung tierischer Hautparasiten mit Schwefeldioxyd 220
40. *Wirz*-München: Die iontophoretische Anästhesie 224
41. *Lamprecht*-Wien: Die Behandlung gewisser Dermatosen mit Andriol Wismuth und Uransalben 224
Diskussion: *Langer*-Berlin 229
Scherber-Wien 230
42. *A. Kraus*-Prag: Weitere tierexperimentelle Untersuchungen mit Sklerom 230
43. *Franz Rosenthal*-Berlin: Chemotherapeutische Neuerungen in der Dermatologie 234
44. *Sellmayr*-München: Über ein neues Teerpräparat 234

Vierte Sitzung. Dienstag, den 22. Mai, $^1/_2$3 Uhr nachmittags im anatomischen Institut.

45. *Buschke* und *Kroo*-Berlin: Experimentelle Analogieversuche zwischen Recurrens und Syphilis 236
Diskussion: *Jadassohn*-Breslau 240
Plaut-München 240
Stühmer-Freiburg i. B. 241
Rocha Lima-Hamburg 241
Kolle-Frankfurt 241
Schumacher-Berlin 241
Sack-Heidelberg 242
Buschke-Berlin 242
Kroo-Berlin: Schlußwort 243
46. *Mulzer*-München: Neuere Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung 243
Diskussion: *Kyrle*-Wien 248
Gennerich-Kiel 248
Frühwald-Chemnitz 249
47. *Plaut*-München: A. Liquorentnahme und Liquoruntersuchung bei syphilitischen Kaninchen 250
B. Experimentelle Syphilis des Nervensystems 250
Diskussion: *Kolle*-Frankfurt 251
Buschke-Berlin 252

Seite

48. *Neubürger*-München: A. Histologische Befunde bei experimenteller Syphilis, besonders des Nervensystems 253
B. Histologische Demonstration von experimenteller Kaninchensyphilis 253
Diskussion: *A. Sack*-Heidelberg 254
49. *E. Hoffmann* und *Zurhelle*-Bonn: Zum klinischen und histologischen Bild der syphilitischen Impfkeratitis 254
50. *Stühmer*-Freiburg i. B.: Studien über Primäraffektbildung beim Trypanosomenkaninchen 254
Diskussion: *Delbanco*-Hamburg 261
Ehrmann-Wien 262
E. Hoffmann-Bonn 262
Jadassohn-Breslau 262
Stühmer-Freiburg i. B.: Schlußwort. 262
51. *Poehlmann*-München: Serologische Untersuchungen an Gelenkspunktaten 262
52. *Jessner*-Breslau: Zur Frage der salvarsanresistenten Lues. 263
Diskussion: *Kolle*-Frankfurt a. M. 263
E. Hoffmann-Bonn 263
Rud. Müller-Wien. 263
Pinkus-Berlin 264
Galewsky-Dresden 264
Jadassohn-Breslau. 264
Nast-Danzig 264
Volk-Wien 264
Jessner-Breslau: Schlußwort 265
53. *Šžilvasi*-Oedenburg: Über eine neue Spirochätefärbung 265
Diskussion: *Lenhoff*-Magdeburg 268
54. *Markert*-Würzburg: Über das Verhalten des Liquors im Verlauf der Syphilis 268
55. *Mucha* und *Satke*-Wien: Liquordauerbeobachtungen 268
56. *Schönfeld*-Greifswald: Neuere Eiweißreaktionen in der Rückenmarksflüssigkeit 270
57. *Bering* und *Memmersheimer*-Essen: Über die Beziehungen von Liquorveränderungen zu Augenbefunden 276
58. *Gennerich*-Kiel: Über den histologischen Nachweis der Liquordiffussion bei Tabes und Paralyse. 276
Diskussion: *Bruhns*-Berlin 279
Werther-Dresden 279
Bloch-Zürich 280
Jadassohn-Breslau 280
Gennerich-Kiel: Schlußwort 280

Krankendemonstration, Mittwoch, den 23. Mai, 8 Uhr vorm. im anatomischen Institut

59. *Heuck*-München. 284
60. *Hunold*-München 285
Diskussion: *Jadassohn*-Breslau. 285
Kyrle-Wien. 286
Arzt-Wien 286

Fünfte Sitzung. Mittwoch, den 23. Mai, 9 Uhr vormittags im anatomischen Institut.

Mitteilung des Vorsitzenden vom Ableben des Direktors des Anatomischen Instituts, Geh. Hofr. Prof. Dr. *Joh. Rückert* 286

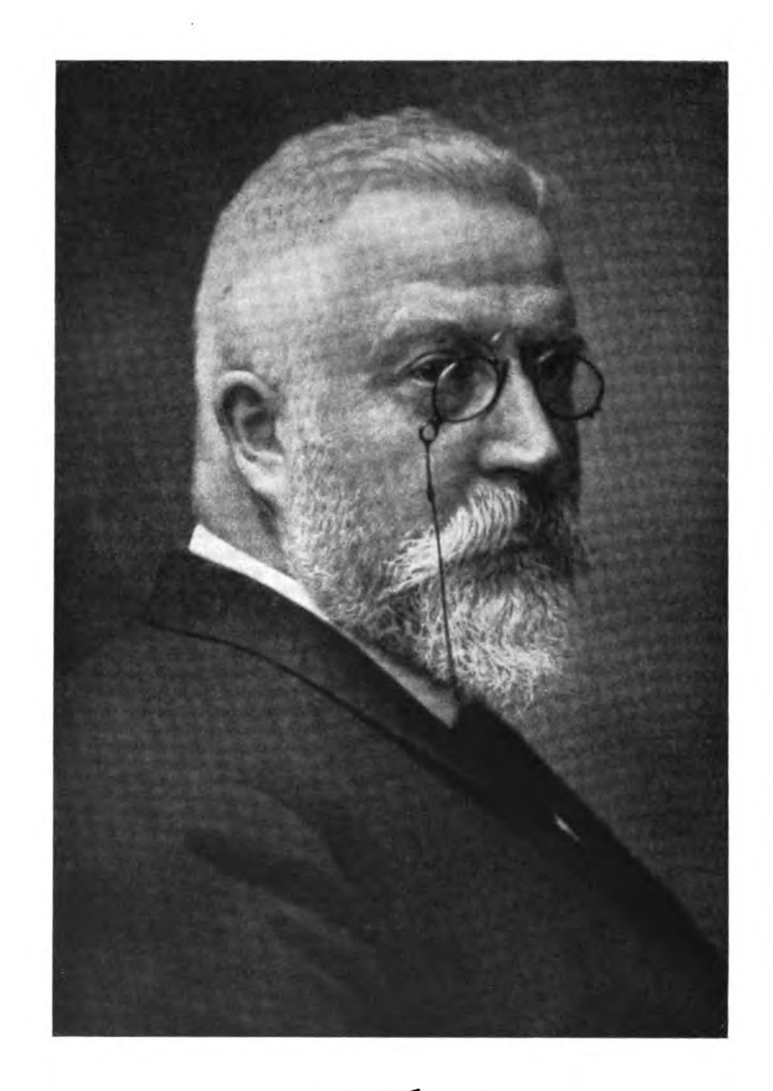
Seite

61. *Ramel*-Zürich: Zur Pathogenese des Lupus erythematosus 286
    Diskussion: *Volk*-Wien 290
    Falkenstein-Wien 291
    Jadassohn-Breslau 291
    Wichmann-Hamburg 292
    v. Zumbusch-München 292
62. *Birnbaum*-Würzburg: Die Beziehungen des Lupus erythematodes zur Tuberkulose 292
63. *Michalik*-München: Zur Kasuistik des Boeckschen Sarkoids 293
64. *Zieler*-Würzburg: Primäres Peritheliom der Haut 294
65. *Arzt* und *Kumer*-Wien: Über Impfscrophulodermatie 294
    Diskussion: *Klingmüller*-Kiel 297
    Wichmann-Hamburg 297
    Krenn-Wien 297
    Arzt-Wien: Schlußwort 297
66. *Thieme*-München: Über Lupuscarcinom 297
67. *Ehrmann*-Wien: Neurofibromatosis und Sarkom 301
68. *Brünauer*-Wien: Zur Frage der Darierschen Krankheit 303
    Diskussion: *v. Zumbusch*-München 305
    E. Hoffmann-Bonn 305
    Siemens-München 305
    Brünauer-Wien: Schlußwort 306
69. *J. K. Mayr*-München: Zur Klinik und Histologie der Mycosis fungoides . . 306
70. *E. Hoffmann*-Bonn: Über Scleroderma (Scleremia) adultorum nach Grippe mit Veränderungen an den cutanen Nerven 310
    Diskussion: *Buschke*-Berlin 310
    Delbanco-Hamburg 310
    Ehrmann-Wien 310
    E. Hoffmann-Bonn: Schlußwort 310
71. *Heinr. Hoffmann*-Breslau: Kalk, Mucin, Sklerodermie, Calcinose 311
    Diskussion: *Feit* (Coblenz) 311
72. *Arzt*-Wien: Zur Klinik und Pathologie der Sproßpilzerkrankungen . . . 311
73. *Rocha da Lima*-Hamburg: Über Blastomykose und klimatische Bubonen 312
74. *Justus*-Pest: Einige Fälle von Blastomykose (Dem.) 318
    Diskussion: *Delbanco*-Hamburg 318
    Rost-Freiburg i. B. 318
    Kyrle-Wien 319
    Buschke-Berlin 319
    Justus-Pest: Schlußwort 321
75. *Sklarz*-Berlin: Zur Kenntnis der Keratodermia maculosa disseminata symmetrica 321
    Diskussion: *Callomon*-Dessau 324
76. *Gans*-Heidelberg: Keratoma periporale 324
77. *Arzt* und *Fuß*-Wien: Zur Kenntnis der herdweisen Keratosen 325
    Diskussion: *Brünauer*-Wien 326
78. *Kreibich*-Prag: Über Parapsoriasis atrophicans 326
    Diskussion: *Werther*-Dresden 326
79. *A. Lenz*-München: Über Hautdiphtherie 327
80. *J. K. Mayr*-München: Zur Ätiologie hautdiphtherischer Geschwüre . . . 327
81. *Weil*-München: Zur Frage des Lymphscrotums 332
82. *R. O. Stein*-Wien: A. Nagelveränderungen bei Alopecia areata 335
    B. Das decalvierende Prinzip bei der Glatzenbildung 335

Seite
Diskussion: *Buschke*-Berlin 336
Pinkus-Berlin 336
83. *Stern*-Düsseldorf: Pemphigus foliaceus nach Ponndorfimpfung 336
Diskussion: *Keining*-Marburg a. d. L. 337
Voigt-Nürnberg 337

Sechste Sitzung. Mittwoch, den 23. Mai, $^1/_2$3 Uhr nachmittags im anatomischen Institut.

84. *Kolle*-Frankfurt a. M.: Experimentelles über Wismuttherapie 337
85. *Heuck*-München: Erfahrungen über Wismutbehandlung der Lues 338
86. *Müller*-Mainz: Wismutbehandlung der Syphilis (mit Demonstrationen) 341
Diskussion: *Jadassohn*-Breslau 348
Radnay-Pest 348
Werther-Dresden 349
Maerz-Stuttgart 349
87. *E. Hoffmann* und *E. Hofmann*-Bonn: Über die volle Ausnützung der Frühheilungschance bei erworbener und angeborener Syphilis 349
88. *Heuck*-München: Abortivbehandlung der Lues 350
89. *Birnbaum*-Würzburg: Syphilis, Leber und Salvarsan 350
90. *Brünauer*-Wien: Zur Therapie der Lues 354
Diskussion: *Wo. Ostwald*-Berlin 357
91. *Kyrle*-Wien: Malariabehandlung frischer Syphilis 359
Diskussion: *Delbanco*-Hamburg 362
92. *Habermann*-Cöln: Über beginnende Argyrie der Haut nach intensiver Behandlung mit Silbersalvarsan 362
Diskussion: *E. Hoffmann*-Bonn 363
93. *Bruhns* und *Dittrich*-Berlin: Zur Frage des Übertritts des Arsens aus dem Blut ins Zentralnervensystem 363
94. *Schumacher*-Berlin: Worauf beruht die spezifisch-spirillozide Wirkung des Salvarsans 364
Diskussion: *Lennhoff* 366
95. *J. K. Mayr*-München: Die Salvarsanausscheidung im Urin bei Mischspritzen 366
96. *Stühmer*-Freiburg i. B.: Die Verwendung quecksilberhaltiger Farbstoffverbindungen in der Therapie der Syphilis 368
Diskussion: *Schumacher*-Berlin 377
97. *Hofstadt*-München: Über Quecksilberausscheidung im Harn 378
98. *Klopfer*-Wiborg: Zur Behandlung der Lues mit Sulfoxylsalvarsan 2203 . . 383
99. *Heinz*-Erlangen: Ätherische Öle in der Dermatologie 384
100. *Perutz*-Wien: Beiträge zur experimentellen Pharmakologie des männlichen Genitales. — Über die Wirkung des Monobromcamphers . 385



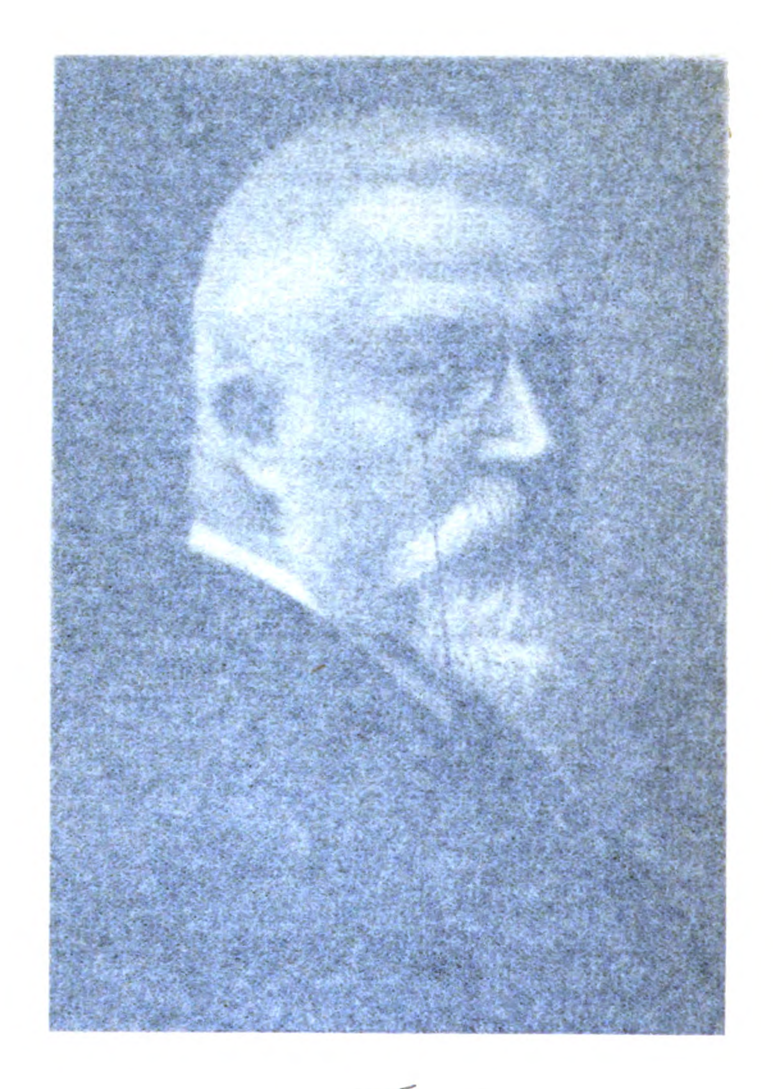
Theodor Veiel †

[illegible] 15. IX. 1923 starb unerwartet [illegible] der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [illegible] Dr. *Theodor Veiel* in Cannstatt. Seine großen Verdienste um die medizinische Wissenschaft, [illegible] Mitarbeit am Ausbau der Dermatologie [illegible] deutung als Forscher und Arzt werden [illegible] an anderem Orte zu würdigen sein.

Uns aber drängt es, auch hier an dieser Stelle [illegible] zu sprechen! Wer von den Teilnehmern unseres Kongresses hätte gedacht, daß dieses Leben so bald enden würde! Mit ungebrochener Kraft und frisch an Geist und Körper waltete *Veiel* seines Amtes als Präsident der Gesellschaft; nichts wurde ihm zu viel, weder lange Sitzungen [illegible] Beratungen, noch die geselligen [illegible] Kongresses. Und wer hätte nicht [illegible] gepriesen um eines solchen [illegible] gültig zu leiten verstand. Kein [illegible] wenn er eine Beratung abhielt [illegible] wollte, immer liebenswürdig [illegible] eingehend auf die Ansicht [illegible] und billig denkend. Dabei [illegible] schaft, stets vorwärtsstrebend [illegible] nicht als Geringstes genannt [illegible] glühender Liebe zum deutschen [illegible] getan mit der Kraft seiner [illegible] Bösen.

Er ruhe in Frieden, wir [illegible] als Vorbild betrachten, wir werden ihn n[illegible]

[illegible] *Zumbusch.*



Theodor Veiel †

Am 13. IX. 1923 starb unerwartet und plötzlich der Präsident der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Geheimrat Dr. *Theodor Veiel* in Cannstadt. Seine großen Verdienste um die medizinische Wissenschaft, seine erfolgreiche Mitarbeit am Ausbau der Dermatologie, seine Bedeutung als Forscher und Arzt werden von berufener Seite an anderem Orte zu würdigen sein.

Uns aber drängt es, auch hier an dieser Stelle von ihm zu sprechen! Wer von den Teilnehmern unseres Kongresses hätte gedacht, daß dieses Leben so bald enden würde! Mit ungebrochener Kraft und frisch an Geist und Körper waltete *Veiel* seines Amtes als Präsident der Gesellschaft, nichts wurde ihm zu viel, weder lange Sitzungen und anstrengende Beratungen, noch die geselligen Unternehmungen des Kongresses. Und wer hätte nicht unsere Gesellschaft glücklich gepriesen um eines solchen Führers willen, der alles mustergültig zu leiten verstand. Kein Mißton konnte entstehen, wenn er eine Beratung abhielt, immer wissend was er wollte, immer liebenswürdig und ohne Voreingenommenheit eingehend auf die Ansicht des Einzelnen und immer gerecht und billig denkend. Dabei voll Begeisterung für die Wissenschaft, stets vorwärtsstrebend wie ein Junger und, was nicht als Geringstes genannt sei, ein aufrechter Mann voll glühender Liebe zum deutschen Vaterland, allem Guten zugetan mit der Kraft seiner starken Seele, ein Feind allem Bösen.

Er ruhe in Frieden, wir werden ihn immer als Vorbild betrachten, wir werden ihn nie vergessen.

L. v. Zumbusch.

Sitzungsberichte.

Erste Sitzung.

Montag, den 21. Mai, vormittags 9 Uhr im Anatomischen Institut.

Herr **Geh. Hofrat Dr. Theodor Veiel:**

Hochansehnliche Versammlung!

Im Namen des Ausschusses der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft heiße ich Sie in München herzlich willkommen, in München, der herrlichen Stadt deutscher Kunst und Wissenschaft. Als wir uns nach dem von *Arning* so trefflich geleiteten Kongreß in Hamburg trennten, beschlossen wir, den nächsten Kongreß hierher zu verlegen, von der Wasserkante bis an den Fuß der Alpen. Wir hegten damals die feste Hoffnung, das nächste Mal unter glücklicheren Verhältnissen in unserem deutschen Vaterland zu tagen. Wir haben uns gründlich getäuscht. Die Bedrängnis desselben, die Knechtung der Rhein-, Ruhr- und Saarländer hat sich erschrecklich gesteigert. Waffenlos sind wir unseren Feinden preisgegeben, und zunächst ist es nur der passive Widerstand, durch den wir unseren Bedrängern entgegentreten können, die von uns unmögliche Leistungen verlangen. Wo sich gegenwärtig Deutsche zusammenfinden, ist es Pflicht, dankbarst unserer geplagten Brüder zu gedenken, die so aufopfernd, mutig und selbstbewußt durch alle Schichten der Bevölkerung mit verbissenen Zähnen den ihnen von der deutschen Regierung gegebenen Richtlinien folgen und dadurch, so Gott will, alle Pläne der Feinde durchkreuzen. Lassen Sie uns ihnen durch Erheben von den Sitzen unsere Bewunderung ausdrücken. (Geschieht.)

Ganz besonders herzlich begrüße ich die Kollegen, die aus dem besetzten Gebiet herbeigeeilt sind. Sie sind uns ganz besonders lieb und wert. Vor dem Ausschreiben des Kongresses trat wiederholt die Frage an uns heran, ob die jetzige Zeit überhaupt zu Kongressen geeignet sei. *Von Zumbusch* aber rief auf unsere Anfrage: Kommt ruhig nach München, hier sollt Ihr herzlich willkommen sein! Und so sind wir hier versammelt, um uns gegenseitig aufzurichten und durch unsere Verhandlungen zu zeigen, daß der nie zu unterdrückende deutsche Geist uns vereint im Streben nach der Wissenschaft.

Leider hat der Tod wieder Lücken in unsere Reihen gerissen. Unser langjähriges Ausschußmitglied *Blaschko* ist von uns geschieden, *Blaschko*, dessen ersprießliche Tätigkeit als Präsident der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten viel zu früh unterbrochen wurde. Er war eine Anima candida bei hervorragender, selbsterworbener wissenschaftlicher Bedeutung. Wer ihn genauer kennen lernte, mußte ihn schätzen und ehren.

Noch zwei Leuchten der Wissenschaft, die unserer Gesellschaft seit der Gründung derselben im Jahre 1889 angehörten, *Erb* in Heidelberg und *Quincke* in Frankfurt, sind gestorben, die beide nicht nur in unserem Spezialfach, sondern in der ganzen medizinischen Wissenschaft Glänzendes geleistet haben. — Und dürften wir hier in München eines Forschers wie *Röntgen* vergessen, der Physiker, nicht Arzt, doch durch seine Entdeckung unsere ganze Wissenschaft umgewandelt hat und ohne dessen Erfindung wir uns die Therapie der Hautkrankheiten gar nicht mehr denken können?

Weiter sind gestorben:

Chotzen, Breslau.
Epstein, Nürnberg.
Föns, Kopenhagen.
Groß, Wien.
Kauffmann, Berlin.
Lewandowsky, Basel.
Saphier, München.
Schäffer, Breslau.
Teejer, Haag.

Lassen Sie uns ihr Andenken durch Erheben von den Sitzen ehren.

Als Ehrengäste haben wir heute in unserer Mitte zu begrüßen:

Se. Kgl. Hoheit Dr. Prinz *Ludwig Ferdinand v. Bayern*,
Exzellenz Staatsminister Dr. *Matt*,
Staatsrat Dr. *Hauptmann*, beide des Ministeriums für Kultus und Unterricht,
Oberbürgermeister *Schmid* von München,
Stadtrat Dr. *Epstein* von München,
Geh.-Rat Prof. Dr. *Friedrich v. Müller* als Vertreter Sr. Magn. des Rektors der Ludwigs-Maxim.-Universität,
die Mitglieder der medizinischen Fakultät,
Generalarzt Dr. *Haunschild*, Wehrkreisarzt des VII. Wehrkreiskommandos,
die Vertreter der ärztlichen Vereine und Organisationen,
die Vertreter der Fach- und Tagespresse.

Wir danken den Erschienenen herzlich und fühlen uns durch ihr Kommen sehr geehrt.

Seit dem Kongreß in Hamburg wurde in unserer Wissenschaft fleißig, hauptsächlich an den dort besprochenen Themata weiter gebaut, besonders an der Therapie durch parenterale Einführung unspezifischer Stoffe und an den Forschungen mit Vaccine- und Serumtherapie. Waren die Erfolge auch nicht unanfechtbar abschließend, so haben sie uns doch viel Neues gelehrt. Daneben herrschte ein eifriges Suchen nach besseren Mitteln zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, besonders der Lues. Die Bedeutung unserer Fachwissenschaft wurde von Seite des Staates und der Hochschulen immer mehr anerkannt. Fast auf jeder Hochschule befinden sich jetzt ordentliche Professoren für Dermatologie und Syphilis, meist mit neuen Kliniken. Unser Fach ist Prüfungsgegenstand geworden und dadurch ist die bessere Ausbildung der Ärzte in demselben gewährleistet. Deshalb dürfen wir aber nicht erlahmen, sondern müssen darnach streben, daß nicht nur an den Universitäten, sondern auch an den Krankenhäusern der größeren Städte besondere Abteilungen für Dermatologie und Syphilis errichtet werden unter Leitung eines Fachkollegen.

Die Überfüllung des ärztlichen Standes macht sich auch bei uns geltend und wird sich in der nächsten Zeit noch mehr geltend machen, wie uns die große Zahl junger Kollegen zeigt, die sich zur Aufnahme in unsere Gesellschaft gemeldet haben. Da möchte ich als alter erfahrener Mann unserem jungen hoffnungsvollen Nachwuchs zurufen: Seid einig, einig, einig! Nicht die rücksichtslose Konkurrenz, sondern die ehrenhafte, auf gegenseitiger Achtung fußende Konkurrenz ist es, die den ärztlichen Stand aufrecht erhalten kann.

In München haben bis jetzt nur die Südwestdeutschen Dermatologen unter *Kopp* und *Posselt* getagt. Die Tagung ist bei allen Teilnehmern noch in bester Erinnerung. Heute ist die Deutsche Dermatologische Gesellschaft hier versammelt, dank den mühevollen Vorbereitungen, die unser Kollege *v. Zumbusch* und seine Münchener Fachkollegen getroffen haben. Lassen Sie uns unsern Dank für diese große Mühewaltung dadurch zum Ausdruck bringen, daß wir *v. Zumbusch* zum Präsidenten dieses Kongresses ernennen. Ich erkläre den Kongreß für eröffnet und bitte den Kollegen *Zumbusch*, den Stuhl des Präsidenten einzunehmen.

An diese Worte des Präsidenten der Gesellschaft schlossen sich Ansprachen Sr. Exz. des Ministers für Kultus und Unterricht Dr. *Matt*, des Oberbürgermeisters Dr. *Schmid* und des Vertreters der Universität Geh.-Rat *Friedrich v. Müller*.

Daraufhin übernahm Herr *v. Zumbusch*, München, den Vorsitz. Er dankte zunächst für seine Wahl zum Vorsitzenden des Kongresses und gab seiner Freude darüber Ausdruck, daß die Versammlung so zahlreich besucht sei, sowie der Hoffnung, daß der Verlauf des Kongresses ein glücklicher sein möge, allen widrigen Verhältnissen und Zeitumständen zum Trotz. Außerdem sprach er allen Behörden, Körperschaften und Persönlichkeiten, welche durch ihr Entgegenkommen der Kongreßleitung die Vorbereitungen erleichtert hatten, den Dank derselben aus.

Sodann wurde in die wissenschaftliche Tagesordnung eingegangen.

Referate über Ekzem.

1. Herr **C. Kreibich**-Prag: **Ätiologie und Pathogenese.**

Ekzem (E.) entsteht in der Regel erst dann, wenn eine äußere Ursache auf eine besondere Hautbeschaffenheit stößt. Als *äußere* Ursachen bezeichnen wir jene Schädlichkeiten, welche entweder von der Hautoberfläche oder innerlich gegeben von der Blutbahn aus auf die Haut einwirken. Als *innere* Ursachen fassen wir jene Eigenschaften zusammen, welche die Haut als solche oder in ihrer Beziehung zum Organismus besitzt, sie für E. empfänglich macht. Erstere Ursachen sind der *E.-Reiz*, letztere die *Disposition*. Erst die Wechselwirkung beider ist Ätiologie, sinngemäß pathogenetische Ätiologie. Ihr Studium führt den Referenten zu folgender Auffassung des E.-Begriffes.

I. Jedes Frühjahr sieht man an Hautkliniken eine nicht geringe Zahl von Lichtschädigungen. Die meisten Fälle weisen Lichenifikation auf, die Haut der Nase, der Wangen, die Radialseite der Hände ist verdickt, ihr Relief vergröbert. Da in der Regel kleine Blutborken das Vorhandensein juckender Efflorescenzen anzeigen, ist die Entscheidung, ob das vorhandene Jucken nur von diesen Efflorescenzen ausgeht, oder ob auch eine rein sensible Juckerregung der Hautstelle zum Scheuern führt, schwierig, nach dem Tierversuch ist beides anzunehmen. Tatsächlich kommt es zum Bilde der *Lichenifikation*, der *Neurodermitis*. Da man gelegentlich in solchen Fällen durch experimentelle Bestrahlung größere Urticariaquaddeln erzeugen kann, so ist zunächst der Schluß gestattet, daß auch diese kleinsten juckenden Knötchen ihrem Wesen nach zur Urticaria gehören, weshalb die Bezeichnung des Bildes als Sommerprurigo — Croker — als eine glückliche zu bezeichnen ist. Klinisch sind diese rasch aufspringenden und rasch zerkratzten Knötchen kaum vom E. papulat. zu trennen. Anatomisch und theoretisch wäre noch eine Unterscheidung möglich, insoferne bei vorherrschendem urticariellem Charakter, ähnlich wie beim Prurigo Hebra, Kolliquation des Epithels besteht. Da wegen der Lokalisation im Gesicht sich die anatomische

Untersuchung im wünschenswerten Ausmaße ausschließt, bei diesen kleinsten Knötchen vielleicht auch zu keiner Entscheidung mehr führt, so müssen zum Verständnis der Erkrankung Fälle herangezogen werden, wo die Knötchen nicht mehr einzeln stehen, wo sie zu Herden konfluieren und entzündlich-exsudative Erscheinungen aufweisen. Solche Fälle zeigen Serum- und Blutkrusten über der prominenten Nase, aber auch an den Wangen und der radialen Hand. Die Krusten fallen ohne Narbe ab, wobei die Stelle von Lichenifikation umgeben ist. Da die Kruste größer ist als eine vertrocknende colliquative Blase, so liegt eine Veränderung vor, die durch stärkere Exsudation zur Krustenbildung geführt hat. Daß Sonnenlicht imstande ist, neben colliquativen Prozessen auch exsudative Entzündung ohne Colliquation hervorzubringen, geht aus den Fällen von Sonnen-E. hervor, wie sie *Veiel*, *Wolters*, *Unna* zuerst beschrieben haben. Es geht weiter aus den Fällen von Erythema multiforme mit Blasenbildung hervor, die *Samberger* nach Sonnenlicht gesehen hat; eine Beobachtung, die wir öfters bestätigen konnten. Es verwischt sich somit bei obigen Fällen in den kleinsten Efflorescenzen der urticarielle und exsudative Charakter. Die stärkere Krustenbildung entspricht nicht mehr zerkratzten Urticariapapeln, sondern Knötchen, die nach dem Zerkratzen ein reicheres Exsudat liefern. Solche Fälle sind nicht nur klinisch, sondern sind auch in ihrem Wesen Kratzekzem. Es bestehen somit bei der Sonnenschädigung gleitende Übergänge von urticariell-colliquativen zu exsudativen Prozessen, ähnlich wie dies bei Prurigo zutrifft, oder bei Scabies, deren kleinste milbenfreie Efflorescenzen ebenfalls zwischen Urticaria und Ekzem stehen.

Es ist gewiß kein Zufall, daß bei dem schwersten Lichteffekt, der Hydroa vacciniforme, deren Efflorescenzen wir als urticarielle Infarkte auffassen, zuerst *Hämatoporphyrin* im Harn nachgewiesen wurde. Wir fanden in 13 Fällen von Lichtschädigungen ohne Hydroa nur einmal Hämatoporphyrin. Da wir auf Porphyrinogen nicht untersuchten, da nach den Untersuchungen von *Meyer-Betz* eine Sensibilisierung auch durch Hämatoporphyrin im Gewebe stattfinden kann, wenn der Harn keines enthält, soll aus obigen negativen Resultaten nichts gegen die Bedeutung des Körpers geschlossen werden. Wir möchten im Gegenteil arbeitshypothetisch annehmen, daß in allen Lichtfällen Hämatoporphyrin in irgendeiner Weise wirksam ist. Diese Wirksamkeit vorausgesetzt, kann Hämatoporphyrin nur als Sensibilisator wirken, da die eigentlich auslösende Ursache ja das Sonnenlicht ist und eine Gewebsschädigung oder Reizung durch Hämatoporphyrin nicht in Betracht kommt.

Nimmt man die Lichtschädigung als gleich groß an, so kann der verschiedene Effekt nur durch die verschiedenen Grade der Sensibilisierung bedingt sein. Um die Sensibilisierung zu verstehen, muß man

sich an das halten, was zur Lichenifikation führt, weil Lichenifikation entgegen dem unklaren Ekzem heute einheitlich als Kratzphänomen, als Neurodermitis aufgefaßt wird. Lichenifikation entsteht, wenn wiederholtes Scheuern immer wieder von Hyperämie beantwortet wird. Lichenifikation ist der Effekt wiederholter traumatischer Hyperämie oder Urticaria factitia. Bei Urticaria factitia reicht die Hyperämie weit über den Strich der gedrückten Gefäße hinaus. Die Gefäßerregung ist eine reflektorische. Die Erregung läuft zuerst in der sensiblen Bahn, geht an irgendeiner Stelle — Zentrum — in die vasomotorische über. Es ist für die folgenden Erörterungen zunächst gleichgültig, ob man lange Reflexe mit dem Zentrum im Rückenmark oder kurze mit der Überleitung irgendwo in der Peripherie annimmt. Die Sensibilisierung des Reflexbogens kann erfolgen im sensiblen Teil, im Zentrum, im vasomotorischen Schenkel. Ist der sensible Teil sensibilisiert, so werden gleiche äußere Reize (Licht) stärkere sensible Erregungen auslösen, die von größerer vasomotorischer Erregung gefolgt sind. Es wird Jucken bestehen. Die Sensibilisierung kann im Zentrum erfolgen. Sensible Erregungen werden zu größeren vasomotorischen Erregungen führen, weil Hemmungen des Zentrums wegfallen. Die Sensibilisierung kann auch den vasomotorischen Schenkel betreffen; sensible Erregungen werden von größeren Gefäßveränderungen beantwortet, weil die Labilität der Gefäße eine größere ist. Sensibilisierung = Disposition ist die Wechselbeziehung zwischen sensibler und vasomotorischer Erregung.

Normale Haut, i. e. Haut mit normaler Gefäßerregbarkeit, ist nicht zu Lichenifikation disponiert, daher die schlechten experimentellen Resultate, und doch kann auch auf dieser Lichenifikation entstehen, wenn das Scheuern gleichsam permanent ist, wie unter dem Kragenknopf. Allerdings besteht die Lichenifikation dann nur aus Pigmentierung, Follikelprominenz und geringer Reliefvergröberung. Deutliche Lichenifikation setzt schon eine gewisse Disposition voraus, wie auch *Török* zugibt. Wir deuten diese Disposition als erhöhte Reflexerregbarkeit, ihre Folge ist die Neurodermitis, Lichenifikation. Ist die Erregbarkeit noch höher, so kommt es zu *Neurodermitis ekzematosa exsudativa, zum Kratz-E.* Hier wird die sensible Erregung bereits von einer entzündlichen exsudativen Gefäßausdehnung beantwortet. Bei noch höherer Erregbarkeit kommt es zur ekzematösen Sonnendermatitis (*Veiel*) oder zum urticariellen Infarkt, der Hydroa vacciniforme. Die Sensibilisierung erfolgt bei den Lichterkrankungen durch einen chemischen Körper, durch ein pathologisches Stoffwechselprodukt. Bei den niederen Lichtveränderungen, Lichenifikation und Kratz-E., scheint die Sensibilisierung vorwiegend im sensiblen Teil zu erfolgen, daher Jucken, bei den höheren ist Sensibilisation auch des Zentrums und der efferenten Bahn anzunehmen.

Eine juckende Stelle ist disponierter als normale Haut, weil sie sensibel gereizt ist, daher löst Kratzen andere Veränderungen aus als an normaler Haut. Der äußere E.-Reiz ist hier das Sonnenlicht. Es ist ein Reiz, der zunächst die *Epidermis* trifft. Daraus und aus der erhöhten Reflexerregbarkeit erklärt sich die Verschiedenheit der Hautveränderungen bei disponierten Fällen gegenüber dem gewöhnlichen Erythema solare, wo das Sonnenlicht mehr quantitativ reizt und mehr das subpapilläre Gefäßnetz trifft.

II. Daß Lichenifikation wirklich durch Reizung sensibler Nerven entsteht, geht aus jenen Erkrankungen hervor, bei welchen man gezwungen ist, eine Beteiligung nervöser Zentra anzunehmen. Wenn sich hier neben Lichenifikation Kratz-E. oder echtes E. findet, so kann auch hier für dieses keine andere Ätiologie und Pathogenese angenommen werden wie für die Lichenifikation. Dieses ist der Fall bei metameralen oder linearen Erkrankungen, und es bringt die Frage um ein Stück vorwärts, wenn man hier, wo anscheinend reine Nervenreizung vorliegt, ähnliche Krankheitsbilder sieht wie bei den Lichtdermatosen, wo ein chemischer Sensibilisator im Blute kreist.

Wir kennen lineare Erkrankungen, die durch plötzliches Aufschießen ihrer Efflorescenzen an Urticaria erinnern. Hierher gehört der Fall *Arning*, wo bei einem 6jährigen Knaben nach dem Bad nach Art von Quaddeln rote Efflorescenzen aufschossen, die dann durch einige Zeit persistierten. Die Erkrankung lokalisierte sich in jener Gegend und Form, in welcher wir die meisten linearen Erkrankungen finden. In einer senkrechten Linie über dem Glutäus mit Fortsetzung in 1 oder 2 Linien an der hinteren Fläche des Oberschenkels. Eine ährliche akute Eruption sah ich bei einem 2jährigen Kind, das früher an einem intertriginösen E. gelitten. Viel häufiger erscheinen lineare Erkrankungen als Lichenifikation oder als Lichen striatus, der eine knötchenartige Variante der Lichenifikation darstellt. *Bettmann* beschreibt eine seltene metamerale Erkrankung, bei welcher die Unterscheidung, ob es sich um einen Zoster miliaris oder E. vesiculosum handelt, schwierig war. Vielfach wurden auch metamerale oder lineare E. beschrieben, nicht immer ist der E.-Charakter sicher. Einwandfrei scheint mir der Fall *Schäffers* zu sein: Lokalisation Glutäallinie, hintere *Voigt*sche Linie, Jucken, follikuläre Knötchen, Nässen. Das Auftreten von metameralem und linearem Zoster ist bekannt. Vergleicht man ihn mit der nekrotisierenden Urticaria, der Hydroa, so ist die Ähnlichkeit dessen, was bei Lichtwirkung entsteht, und was metameral und linear zustande kommt, in die Augen springend. Die Ähnlichkeit kann, da die Ätiologie beider Erkrankungsgruppen eine durchaus verschiedene ist, nur in der gleichen Pathogenese begründet sein, d. h. unter verschiedenen Voraussetzungen kann der gleiche Prozeß ablaufen. Dort erfolgt die sensible Erregung

durch Licht, hier fehlt eine äußere Ursache. Hier tritt das Jucken in einer Linie auf, die nicht einem Nerven entspricht, nicht immer metamerale Grenzen einhält. Linien aber, die wir befallen sehen, wenn das Rückenmark in irgendeiner Form beteiligt ist. Es liegt kein sensibilisierender Körper vor, wir müssen die Sensibilisation in das Nervensystem selbst verlegen und annehmen, daß irgendwo im Verlauf der sensiblen Bahn eine Reizung erfolgt, die in der Peripherie als Jucken zum Ausdruck kommt, und daß die durch das Kratzen gesetzte Veränderung in irgendeiner Weise vom Rückenmark beeinflußt ist, wie wir dies bei einem Lichen simplex gesehen, der sich in einem metameralen Pigmentnaevus lokalisierte. So wie bei den Lichterkrankungen ausgeführt, hängt die vasomotorische Reizung und damit die Hautveränderung selbst von der Erregbarkeit des Reflexbogens ab. Wir werden bei geringerer Erregbarkeit Lichenifikation und bei höherer lineares Kratzekzem, Neurodermitis eczematosa sehen. Bei noch höherer Erregbarkeit tritt vesiculöse Erkrankung ein (Fall *Bettmann*), oder es kommt zum linearen Zoster, vergleichbar der Hydroa. Möglich, daß bei akuten Urticariafällen irgendein Giftkörper ähnlich wie Arsen die Reizung bedingt, für die meisten Fälle kennen wir einen solchen Körper nicht. Die Disposition, die bei den Lichtfällen infolge des kreisenden Sensibilisators eine universelle ist, kann hier, weil sie vom Nervensystem abhängt, halbseitig, metameral, linear sein. Zur Auslösung der vielen Reflexe kommt es bei den juckenden Formen durch das Scheuern.

III. *Prurigo Hebra* fassen wir heute als chronisch rezidivierenden Urticariaprozeß und Lichenifikation auf. Die Lichenifikation betrifft hier große Flächen, besteht in Pigmentvermehrung, Hautverdickung, Reliefvergröberung, Parakeratose. Andere Prurigofälle reagieren auf das Kratzen nicht mit Lichenifikation, sondern mit Kratzekzem. Es handelt sich um echte, oft schwer nässende E., nicht bloß bei Kindern, sondern auch bei erwachsenen Personen. Als äußere Ursache kommt auch hier nur Kratzen in Betracht. Innere disponierende Ursachen sind anzunehmen, da sie uns aber bisher nicht bekannt sind, so wissen wir nicht wo sie angreifen, ob sie durch zentrale Beeinflussung die Labilität steigern (vielleicht endokrine Störungen im Sinne *Kyrles*), ob Änderungen im Mineralstoffwechsel die sensible oder vasomotorische Bahn beeinflussen. Es sei noch einmal hervorgehoben, daß bei derselben Erkrankung, ja bei demselben Falle sich einmal Lichenifikation, das anderemal Kratz-E. findet.

IV. Daß E. als Neurodermitis exsudativa unter Umständen entsteht, wo wir eine innere Disposition weder auf kreisende Stoffwechselprodukte noch auf zentrale Nervenreizung zurückführen können, beweisen eine Reihe von Vorkommnissen, von welchen nur einige herausgegriffen werden sollen.

a) *Variköser Symptomenkomplex*. Venenausdehnung, Jucken, Lichenifikation über oder neben der Vene, fortgesetztes Kratzen, Übergang der Lichenifikation zum E. in allen Formen vom trockenen schuppenden zum akut nässenden und chronisch verdickten. Aber auch Rückkehr des E. zur Lichenifikation bei Besserung der Zirkulation, Heilung des Zustandes bei Verödung der Vene. Diese Vorkommnisse sind nur so zu erklären, daß bei fortgesetztem Scheuern die Erregbarkeit der Haut selbst sich derartig ändert, daß sie abwechselnd von Hyperämie oder entzündlich exsudativer Gefäßreizung beantwortet wird.

b) *Pediculi capitis*. Viele Efflorescenzen der Nackenhaut sind auf Biß des Parasiten zurückzuführen — Urticaria externa papulosa. Daneben Lichenifikation des Nackens durch diffuses Scheuern. Als Beweis, daß nicht alle Blutborken aus der Urticaria stammen, dient uns die Beobachtung, wo die Knötchen längs eines Vitiligorandes standen. Diese Linie kann nicht vom Parasiten eingehalten werden. Diese Knötchen stammten nicht von Urticaria durch den Parasiten, sondern sind dem papulösen E. zuzurechnen, und beweisen, daß auf einer Hautstelle unter Scheuern entzündliche Knötchen des E. aufschießen können — Kratzekzem. Auch das E. des Naseneinganges ist nicht durch Pediculi selbst bedingt, sondern ist eine Neurodermitis, Lichenifikation mit Rhagaden oder eine Neurodermitis exsudativa, hervorgerufen durch projiziertes Jucken und durch eine während des Kratzens sich steigernde reflektorische Gefäßerregbarkeit.

c) *Hebra* und *Kaposi* haben bei Scabies immer angenommen, daß neben den Milbengängen sich Knötchen finden, die nicht direkt durch den Parasiten hervorgerufen sind und dem Kratz-E. zugehören. *Jarisch* hat einen Teil dieser Knötchen für den Parasiten requiriert und wir selbst fanden einmal in einem Rückenknötchen eine männliche Milbe. Reichliche weitere Kontrollen blieben negativ. Einen strikten Beweis, daß es auch bei Scabies milbenfreie Efflorescenzen geben kann, sehen wir eigentlich nur in dem bereits erwähnten Knötchen längs des Vitiligorandes bei Pediculosis capitis. So wie dort kommt es offenbar auch bei Scabies durch die vielen sensiblen Erregungen der Milbe zu einem Zustand der Haut, daß unter Jucken und Kratzen Knötchen aufschießen, die dem Kratz-E. zugehören und bei Fortbestehen der Scabies zur Neurodermitis exsudativa zum nässenden Kratz-E. mit Krusten, die weit über die zerkratzten Knötchen hinausgehen, führen. (E. an der Mamma und über den Sitzknorren.)

Wichtig für die Art des Reizes, der zum Kratzen führt, ist, daß es sich um eine Epidermisreizung handelt, insofern die Milbe die Epidermis nicht verläßt.

d) Eine Epidermisreizung liegt auch beim *E. marginatum* Pick vor. Es handelt sich um eine Pilzaffektion, um eine Form der Trichophytie.

Im Unterschied zu anderen Trichophytien kommt es hier zu langdauerndem Jucken und Scheuern. Letzteres führt zum Kratz-E. an der Peripherie mit kleinen Knötchen, Bläschen und Krusten (ein Teil mag durch den Pilz selbst verursacht sein) und zur Lichenifikation im Zentrum mit Pigmentierung, Hautverdickung und Reliefvergröberung, also Neurodermitis und Neurodermitis exsudativa im selben Falle. Der Juckreiz geht vom Pilz aus, der in den obersten Epidermisschichten sitzt.

e) Es gibt Fälle von multipler Lichenifikation, die durch aggressive Therapie in exsudative E. umgewandelt werden. Es gibt multiple Kratz-E., die durch entsprechende Therapie in Lichenifikation übergeführt werden können. Das gleiche gilt vom universellen nässenden E. Bringt man die exsudativen Erscheinungen zur Heilung, so verbleibt als letztes Symptom Jucken, und dieses führt zu einem Zustand, der nicht mehr E., sondern Lichenifikation ist. Die Haut ist trocken, verdickt, evtl. pigmentiert, zeigt grobes Relief. Anatomisch findet man Akanthose, Para- und Hyperkeratose auf engem Raum. Akanthose und Hyperkeratose gehören zur Lichenifikation, Parakeratose evtl. vereinzelte Bläschen noch zum E. Es liegt der Fall vor, daß das E. noch teilweise anhält, und daß gleichzeitig das Jucken zur Lichenifikation führt. Viel häufiger als universell trifft diese bei lokal umschriebenem E. zu. Allgemein unterscheidet man 2 Formen des chronischen E. Einmal rezidiviert an der Oberfläche zu wiederholten Malen der exsudative Prozeß, ohne daß es zur Cutisverdickung kommt, chronisches rezidivierendes E.; das andere Mal kommt es zu Hautverdickung. Letztere E. jucken, sind auch so lokalisiert, daß äußere Momente das Jucken unterhalten (Anal-E., E. der Mamma, E. der Genitalien). Sie liegen an Stellen, die stark sensibel sind (Anal-E., Hohlhand-E.), wo Scheuern leicht möglich ist (Hohlhand-E.). Der eigentliche E.-Prozeß ist eine oberflächliche Entzündung des Papillarkörpers; ein Übergreifen auf tiefere Partien liegt nicht in seinem Wesen. Die tiefe Infiltration mit ihren schweren Veränderungen in der Cutis ist deshalb mit viel mehr Berechtigung auf das chronische Kratzen, auf die Lichenifikation zurückzuführen, mit anderen Worten das infiltrierte E. ist meist E. + Lichenifikation.

V. *Dermatitis ekzematosa* (*D. e.*). Es ist eine klinisch und experimentell bewiesene Tatsache, daß geringste Mengen von Sonnenlicht eine D. e. erzeugen können, die klinisch und anatomisch die Eigenschaften einer akuten Bläschen-D., eines akuten nässenden E.-Anfalles besitzt. Da die Erscheinung bei Personen auftritt, die im hohen Grade gegen Sonnenlicht überempfindlich sind, ist diese D. einem anaphylaktischen Symptom ähnlich. An Anaphylaxie erinnern aber auch jene E., die auf geringe Mengen eines chemischen Körpers hin entstehen, wie wir dies von Jod und Hg seit langem wissen. In der Regel wirken

diese Körper von der Hautoberfläche aus, doch liegen bereits einige Beobachtungen vor, wo innere Darreichung das gleiche bewirkt hat. *Caspar* beschrieb ein vesiculös nässendes E. bei einer Frau nach innerem Gebrauch von Jodkali und zitiert bei dieser Gelegenheit eine frühere Beobachtung. *Blaschko* berichtet über 2 ähnliche Fälle, weist aber dabei dem Jodkali keine andere Rolle zu als z. B. dem Alkohol bei Gonorrhöe. Dieser nicht sehr glückliche Vergleich trifft jedenfalls für eine Beobachtung *Bergmanns* nicht zu, der bei einem Patienten 4 Tage nach dem Genusse von verdorbenem Schellfisch ein ausgebreitetes nässendes E. sah, während dessen Frau aus gleicher Ursache Kollapserscheinungen aufwies. In einer zweiten Beobachtung *Bergmanns* besteht ein ziemlich großes Zeitintervall zwischen Vergiftung und E., was vielleicht durch die Eiweißnatur des Giftes gegenüber den idiosynkrasischen Fällen zu erklären ist.

Experimentell geprüft erscheint der interessante Fall von *Bloch-Peter,* in welchem nach innerem Gebrauch von Jodkali nässendes E. auftritt, ferner ein Fall *Blochs,* bei welchem nach innerer Darreichung von Urotropin bei einem gegen Formol überempfindlich gewordenen Patienten E. auftrat. Beide Patienten hatten bereits früher einmal an E. gelitten. Die 1. Patientin bekam bereits früher einmal Jodkali und soll danach eine stark juckende Hauterkrankung aufgewiesen haben. Der 2. Fall hatte nach wiederholter äußerer Einwirkung von Formalin bereits früher ein E. In beiden Fällen erscheint das Entstehen von E. rein nur durch innere Darreichung einer chemischen Schädlichkeit bewiesen. Unbewiesen, weil überhaupt nicht beweisbar ist, ob das E. vollkommen ohne irgendein äußeres Zutun, also etwa wie ein Erythema multiforme oder Herpes zoster auftrat. Das soll heißen, daß die Erkrankung auch ohne irgendwelches Scheuern, Kratzen, ohne Abkühlung und Erwärmung der Haut, ohne Reibung der Kleider entstanden ist. Es sei in dieser Richtung an einen Patienten erinnert, welchen ich zusammen mit *Kaposi* sah, bei welchem ein universelles E. erst profus zu nässen begann, wenn die Haut durch einige Minuten abgedeckt war. Da beide Patienten *Blochs* bereits vorher einmal an E. gelitten, ist es für den Fernerstehenden schwer zu beurteilen, ob die Veränderung nicht mit einem intensiven Juckanfall begonnen und dann wie ein äußeres E. durch *Scheuern* ausgelöst wurde. Solche blande Reize, wie Reiben und Scheuern, können natürlich nur dann wirken, wenn durch einen inneren Vorgang das Phänomen bereits so labil eingestellt ist, daß ein kleiner äußerer Anstoß es auslöst. Die Fälle verlieren dadurch nicht an Interesse und nicht ihre Sonderstellung; es wäre durch diese Auffassung nur eine Verbindung mit allen übrigen E. geschaffen, bei welchen wir einen sensiblen Reiz annehmen und bei welchen erst das Scheuern den Reflex auslöst. Auch bei äußerer Einwirkung

ist es ja unbeweisbar, ob der chemische Reiz ganz allein, ohne Scheuern, E. auslöst. Die Verhältnisse liegen somit gleich, ob der Ekzemreiz von der Oberfläche oder von der Blutbahn an die Haut herantritt. In beiden Fällen haben wir im Jod oder Formol nicht wie im Hämatoporphyrin einen Sensibilisator zu suchen, der etwa die Zentren sensibilisiert, sondern wir haben einen Ekzemreiz, ein Antigen vor uns. Auch die Möglichkeit, daß der Reflex ohne Scheuern abläuft, muß zugegeben werden. Ich schrieb in diesem Sinne seinerzeit, daß bei bestehendem E. E. auf die symmetrische Stelle reflektiert werde und *vielleicht* an dieser Stelle ohne Kratzen direkt durch Reizung zentraler Fasern entsteht. Im Falle *Bloch-Peter* erzeugt Jod auch von außen E. Bei gleichem Effekt, bei innerer und äußerer Einwirkung, ist die Einwirkung des Reizes am gleichen Orte zu suchen. *Bloch* verlegt sie ähnlich wie *Lewandowsky* in die *Epidermiszelle*, ich verlege sie in die *sensiblen Nervenendigungen* der Epidermis und führe hierfür folgende Gründe an:

a) Nach der Auffassung von *Bloch-Peter* hätte in diesen Fällen Jod oder Formol eine idiosynkrasische Affinität zum Protoplasma des Epithels: aus der Verbindung des Jods oder Formols mit dem Epithelprotoplasma ergebe sich eine giftige, also reizende Substanz. Alles übrige ist die Folge dieses primären Vorganges. Diese Erklärung stützt sich auf *Doerrs* Auffassung der Anaphylaxie. Beweise für eine derartige Verbindung und einen derartigen Körper haben vorher *Bruck* und *Klausner* gebracht. Bei Tieren, die mit dem Serum von jodempfindlichen Patienten behandelt wurden, trat nach Jod anaphylaktischer Schock ein. Tiere mit Serum normaler Menschen vorbehandelt zeigen auf gleiche Mengen Jod keine Erscheinungen. *Bruck* stellt die Verbindung zwischen Anaphylaxie und Jodidiosynkrasie dadurch her, daß er annimmt, Jod jodiere das Körpereiweiß und dieses Jodeiweiß löse als nicht mehr artspezifisch Anaphylaxie aus. Nach *Doerr* stoßen die spezifischen Stoffe in dem Gewebe des Jodidiosynkrasikers auf einen zellständigen Antikörper oder einen Stoff von ähnlicher Beschaffenheit, reagieren mit ihm und reizen dadurch die antikörperhaltigen Zellen. Beide Auffassungen versuchen die Ätiologie zu erklären; die Pathogenese, der Ablauf der Veränderungen erklärt sich wohl erst daraus, an welchen Zellen die giftige Substanz angreift. Nach *Bloch-Peter* soll dies die Epithelzelle sein, und *Peter* beschreibt inselförmige Veränderungen des Epithels, in welchen herabgesetzte Färbbarkeit, Verschwinden der Faserung, Unschärfe der Zellen sich findet und die er mit großer Reserve auf die supponierte Giftwirkung zurückführt. Die Entzündung wäre dann nach seiner Auffassung eine serotaktische, im letzten Sinne also eine demarkierende. Dagegen ist zu sagen: der E.-Prozeß widerspricht in seinem Wesen einer demarkierenden Entzündung schon aus dem Grunde, weil Exsudation und Nässen noch

lange Zeit anhalten können, wenn die vergifteten Zellen bereits eliminiert sind. Es bestehen keine genügenden Beweise dafür, daß die Verbindung von Jod und Formalin mit Protoplasma eine so schwere Giftwirkung besitzt; auch der Begriff einer serotaktischen Demarkierung ist zu hypothetisch, um für die Eliminierung einer hypothetischen Giftwirkung herangezogen zu werden. Es soll noch gezeigt werden, daß es E. von gleichem Aussehen wie bei Jod usw. gibt, wo ein Antigen nicht nachzuweisen ist. Die Epithelveränderungen, die *Peter* beschreibt, lassen sich zwangloser durch leichte Grade von Colliquation erklären, wie man sie gelegentlich bei Urticaria externa oder verwandten Prozessen findet, die da und dort aus vorübergehender Anämie infolge Ödems der Papille stammen mögen. Auch sonst deutet mancher Zug auf eine Verwandtschaft dieser idiosynkrasischen E. mit Urticaria hin, wie dieses aus den urticariellen E. *Neissers* hervorgeht, der neben E. im gleichen Falle auch Urticariaquaddeln sah und für die vasomotorische Natur dieser E. in der entschiedensten Weise eintritt. Tatsächlich weist das tiefe Ödem, das intensive Nässen darauf hin, daß während einer gewissen Zeit eine Gefäßerregung vorhanden ist, die der urticariellen verwandt ist. *Neisser* konnte in seinem Falle kein Antigen finden, ebensowenig *Martinotti*, der 3 ähnliche Fälle beschreibt.

b) Gute Nervenpräparate zeigen, daß der marklose Nerv bis knapp unter die Hornschicht reicht. Der äußere Ekzemreiz, Jod, Formol trifft, wenn man die Hornzelle als unempfindlich ansieht, die Nervenendigung früher als die für den Reiz als zugänglich anzusehende Zelle des Rete malpighi. Die eigenartige Protoplasmaempfindlichkeit, die *Lewandowsky*, *Bloch* für die Epithelzelle anehmen, kann mit größerer Berechtigung für die Nervenendigung angenommen werden, deren Beruf es ist, empfindlich zu sein. Für die Annahme, daß es vorwiegend das Nervensystem ist, welches den Vorgang der idiosynkrasischen Dermatitis auslöst, lassen sich noch weitere Momente bringen.

c) Beim anaphylaktischen Schock, der plötzlich und rasch abläuft, spielen nervöse Vorgänge zweifellos eine große Rolle. Es kommt nach *Biedl* und *Kraus* zur Lähmung peripherer Vasomotoren, zu Erweiterung der Eingeweidegefäße, zum Sinken des Blutdruckes, zur Verengerung der Bronchien infolge Giftwirkung auf periphere Nerven, dadurch zur Dyspnöe usw. Da Blutgerinnung, Thrombenbildung nicht Gründe der anaphylaktischen Erscheinungen sind, so können die ersten Symptome des Schocks nur durch Giftwirkung auf das Nervensystem erklärt werden. Es besteht daher auch kein Grund, die Beteiligung der Haut auszuschließen, zumal Nervenerregung daselbst sich in anderer Form, Jucken, Urticaria, Oedema Quincke, verrät und mit der gleichen Plötzlichkeit eintritt wie Vorgänge an den Vasomotoren innerer Organe.

d) Beim echten E. fehlt uns der Nachweis der Antikörper, es fehlt aber auch vielfach das Antigen, wie eine Analyse des Ekzemreizes überhaupt ergibt. Zunächst sind unter den äußeren chemischen Reizen gewiß viele, die nur Jucken, also sensible Erregung, ohne vasomotorische Veränderungen hervorrufen, ferner solche, wo eine flüchtige Hyperämie folgt, wo also nur eine flüchtige Protoplasmaverbindung angenommen werden könnte. Andere mögen bei längerem Kontakt vielleicht Verbindung mit dem Protoplasma eingehen, so wie *Bloch* dies von Jod annimmt, so könnte dieses auch vom Crotonöl, Arnika, Terpentin, Resorcin, Benzolderivaten angenommen werden. Nicht mehr gut kann eine giftige reizende Verbindung des Protoplasmas mit Diachylon, Zinksalbe, Vaselin, Liquor Burowi, Wasser usw. angenommen werden und doch kann jedes dieser Mittel einen Ekzemanfall auslösen, wenn man Verschlechterung zum nässenden E. dem primären Ekzemanfall gleichsetzt. Endlich gibt es E., wo auch der hartnäckigste Kampf mit der Anamnese, im Sinne von *Pinkus* durchgeführt, keine äußere chemische Schädlichkeit mehr auffindet. Auch diese E., und für viele sind es die wahren E., haben noch ihre äußere Schädlichkeit, aber sie besteht in nichts anderem mehr als Kratzen und Scheuern, evtl. Abkühlung, Erwärmung der Haut. Der äußere Reiz tritt in seiner Bedeutung zurück, die innere Disposition tritt vor. Wir haben diese Disposition pathogenetisch identifiziert mit Reflexerregbarkeit. Bei diesen E. ist der Reflex so labil eingestellt, daß ihn schon ein blander Reiz auslöst. Bei dem Versuche, die Disposition zu analysieren, also den Ursachen der erhöhten Reflexerregbarkeit nachzugehen, ist zu untersuchen, wieweit dieselbe vom Gesamtorganismus ganz allgemein ausgedrückt vom Stoffwechsel abhängig ist oder wieweit ihre Ursache in der Haut selbst zu suchen ist.

VI. In bezug auf den Stoffwechsel als disponierende innere Ursache sind seit der Zeit, wo das letztemal über E. referiert wurde, besonders folgende Arbeiten heranzuziehen:

1. *Luithlen* konnte zeigen, daß die Säurevergiftung die Haut von Tieren gegen chemische Reize empfindlicher macht, daß eine höhere Entzündungsbereitschaft eintritt. Das gleiche bewirkt saures Futter, Hafer usw. Chemische Untersuchungen zeigten ihm dann, daß es zu einer Störung im Basenäquivalent kommt. Führt man einem Tier Calciumchlorid zu, so wird die Haut gegen äußere Reize unempfindlicher, in gleicher Weise wie dies *Chiari* und *Januschke* für die Bindehaut des Auges nachgewiesen haben. Grünfutter bedingt bei Kaninchen eine Herabsetzung der Reaktion der Haut. *Luithlen* fand, daß die chemische Zusammensetzung der Haut mit den Verschiebungen des allgemeinen Stoffwechsels Hand in Hand geht, daß also die Haut vom allgemeinen Stoffwechsel abhängig ist.

2. *Gudzent* kommt zu folgender Auffassung der Gicht: Die Gicht ist der Ausdruck einer spezifischen Gewebsveränderung, die zur Haftung und Festhalten von Harnsäure im Gewebe, zur Uratohistächie führt. Harnsäurevermehrung im Blute geht in der Regel mit Harnsäurevermehrung im Gewebe parallel.

3. *Eppingers* Arbeiten verbinden den Mineralstoffwechsel mit der inneren Sekretion. *Eppinger* konnte zeigen, daß die Schilddrüse einen Einfluß auf die Retentionsfähigkeit der Gewebe besitzt, indem bei erhöhter Arbeit derselben das Gewebe mit einer größeren Geschwindigkeit die deponierten Stoffe fortschafft als im Falle ihrer Unterfunktion.

4. *H. H. Meyer* und seine Schule, *Chiari*, *Januschke*, *Wiechowski*, *E. P. Pick*, *Starkenstein*, ferner *Herbert Elias* zeigten, daß Ca-Jonen entzündungshemmend wirken, und zwar einmal durch Herabsetzung der Gefäßdurchlässigkeit, id est durch Dichtung der Gefäße, andererseits durch Einwirkung auf die Nerven. Ca-Mangel erhöht die Gefäßdurchlässigkeit, steigert aber auch die Erregbarkeit der Vasomotoren durch Wirkung auf den Vagus und Sympathicus.

5. Von *Pulays* Resultaten hebe ich nur den hohen Harnsäurewert von 12,74 in einem Fall von juckendem Lymphogranulom hervor. Wir haben uns in einem Falle von dem enormen Juckreiz bei dieser Erkrankung überzeugen können. Zusammen mit *Gudzent* ist danach die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß Harnsäurevermehrung im Blute und Gewebe Jucken veranlaßt. Dieser Befund würde klinischen Beobachtungen nicht widersprechen.

Ich habe den Eindruck, daß man bei Patienten, die bereits an echten Gichtanfällen gelitten haben, doch ziemlich häufig Hautjucken, Lichenifikationen oder trockene Kratzekzeme sieht, daß E. bei Gichtikern gewöhnlich intensiven Juckreiz besitzen, daß auf Atophan, Mineralwässerkuren, starke Entziehungskuren (*Schrot*sche Kur), nach häufigen Aderlässen Besserung eintritt, wo extreme Behandlung vergeblich war. Nach allem diesem erscheint mir die Harnsäure eine größere Bedeutung für das E. zu besitzen, als dies in früheren Referaten zum Ausdruck kam. Weitere Untersuchungen über Vermehrung der Harnsäure im Blute werden zur Klärung der Frage notwendig sein. Diese Untersuchungen werden zu zeigen haben, ob sog. gichtische E. sich regelmäßig mit Uratämie kombinieren und ob, wie es den Anschein hat, die Erregung des Reflexbogens durch Reizung des sensiblen Teiles erfolgt, wodurch Jucken prävaliert, während der vasomotorische Reflex nur selten höhere Grade, etwa bis zum Nässen, erreicht.

Viel komplizierter liegen die Verhältnisse beim *Kalkstoffwechsel*. *Rona* hat gezeigt, daß nur $^1/_5$ des Blutkalkes sich in aktiver, d. h. ionisierter Form, befindet. Nach der Auffassung von *György* wird die uns besonders interessierende Nervenerregbarkeit durch das Gleichgewicht

bestimmt, das zwischen den Kalkionen des Serums und dem in nervösen Gewebselementen gebundenen Kalk besteht. Vermindert sich die Zahl der Ca-Ionen im Serum, so erhöht sich die Nervenerregbarkeit. Nun hängt aber die Menge der Ca-Ionen im Serum weniger vom Gesamtkalk als von anderen im Serum mitgelösten Salzen bzw. Ionen ab. Aus dieser Erwägung geht hervor, daß aus scheinbar widersprechenden Zahlen des Kalkstoffwechsels nichts gegen die feststehenden experimentellen Befunde geschlossen werden kann. Als solche seien noch einmal die erhöhte Gefäßdurchlässigkeit und die erhöhte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems bei Ca-Mangel hervorgehoben.

Ähnlich unsicher liegen die Verhältnisse beim *Blutzucker*. Die vorliegenden Befunde sind viel zu spärlich, als daß daraus geschlossen werden könnte, daß Hyperglykämie Ursache des Juckens und der Ekzembereitschaft ist. Es läßt sich daraus, aber auch aus der Klinik, nicht präzis sagen, ob Diabetes in besonderem Grade eine innere disponierende Ursache ist, in dem Sinne etwa, daß hyperglykämisches Blut sensibel reizend auf die Haut einwirkt. Daß zuckerhältiger Harn die Haut reizt und daß dieser äußere Reiz evtl. inneren vortäuschen kann, ist eine bekannte Tatsache; ebenso bekannt ist die Tatsache, daß Zuckergehalt des Gewebes eine Verbesserung des Nährbodens, besonders für Spaltpilze, darstellt. Räumt man aber den Spaltpilzen in der Ätiologie des E. keine Bedeutung ein, dann ist auch diese Nährbodenverbesserung für das E. ohne Bedeutung.

Gleichsam paradox ist das Verhältnis von *Ikterus* zu E. Man gewinnt klinisch den Eindruck, daß Ikterus sehr häufig zu Jucken und Kratzen, selten aber zu Lichenifikation und E. führt. Ist diese Beobachtung richtig, dann kommt man dazu anzunehmen, daß die Gallensäuren zwar sensibel reizen, daß aber gleichzeitig die Reflexerregbarkeit herabgesetzt ist. So wird es sich erklären, warum Kratzen und Scheuern von keiner Veränderung an den Gefäßen gefolgt ist, ganz ähnlich wie bei Pruritus senilis. Auf welche Stoffe (Resorption vom Darm, Mangel an Kieselsäure) bei letzterem die sensible Erregung zurückzuführen ist, ist uns unbekannt. Unbekannt ist uns auch, ob überhaupt Stoffe wirksam sind oder ob die Erregung vom Nervensystem nicht als Altersneurose anzusehen ist. Tatsache ist, daß trotz intensiven Scheuerns vielfach die Haut normal ist und daß Kratzekzeme selten sind. Es fehlt also auch hier die auf den Juckreiz antwortende Gefäßerregung. Sicher ist dieses Fehlen aber nicht als typische Alterserscheinung zu deuten, denn man gewinnt den Eindruck, daß E. im Alter häufiger sind, was wohl auf die Beschaffenheit des Hautorgans selbst zurückzuführen sein dürfte.

Umgekehrt wie im Alter, wo die Reflexerregbarkeit geschwächt angenommen werden kann, liegen die Verhältnisse bei jenen E. jugendlicher Personen, wo wir endokrine Störungen als Ursache innerer Dis-

position anzunehmen eine gewisse Berechtigung besitzen. Wir sahen in dieser Richtung mehrfach schwerste nässende hartnäckige E. bei jugendlichen Patientinnen, wo Menstruationsstörungen an gestörte Ovarialfunktion denken ließen. Anfälle von schwerstem Nässen, anscheinend ganz unmotiviert, also ohne daß die Haut von außen besonders irritiert wurde, ohne daß besondere Schwellung bestand, erinnerten an die schon erwähnten urticariellen E. *Neissers*. Der urticarielle Charakter dieser E. stellt die Verbindung zu den anderen Formen der dysmenorrhoischen Urticaria her. Bei diesen letzteren Patientinnen finden sich fast typisch Störungen der Menstruation, die sicher auf Störung der Ovarialfunktion hindeuten; *Matzenauer* und *Polland* nahmen als Folge dieser Störungen ein kreisendes Toxin an. Ohne seine Existenz bestreiten zu wollen, ist zu sagen, daß dasselbe andererseits wieder nicht bewiesen ist. Man kann heute nicht behaupten, daß der Ausfall der Menstruation, daß Ausfall der Ovarialfunktion wirklich ein Toxin bedingt, noch weniger kann man sagen, wo das Gift angreift, welche innere Sekretion dafür evtl. eintritt, welche innere Drüse prävaliert und hypertrophiert. Man kann sich nur an gewisse klinische und experimentelle Tatsachen halten, welche zeigen, daß unter ähnlichen Voraussetzungen eine erhöhte Gefäßerregbarkeit besteht, daß bei den urticariellen Formen häufig Jucken nicht besteht, daß also die Sensibilisierung auch irgendwo im Zentrum oder an den Vasomotoren erfolgt, etwa in der Art, daß geringe sensible Reize von schweren vasomotorischen Veränderungen beantwortet werden, und daß andererseits bei Jucken und sensibler Erregung sich auch ab und zu ein schwer nässendes E. finden kann.

Noch unsicherer ist die Beziehung des Magen-Darmkanals zum E., und zwar deshalb weil hier nicht einmal die klinischen Zusammenhänge deutlich sind. Es erscheint mir nach eigenen Beobachtungen ein Zusammenhang zwischen Hyperacidität des Magens und Hautjucken wahrscheinlich. Ich sah einmal nach langer Salzsäuremedikation Jucken auf einer Haut auftreten, die Neigung zu E. hatte. Es könnte an Säuerung im Sinne *Luithlens* gedacht werden, doch liegen hier in bezug auf den Magen sowie auch auf den Darm die Verhältnisse noch so hypothetisch, daß man nicht sagen kann, die Disposition kommt chemisch durch Stoffwechselprodukte, Stoffwechselveränderung, resorbierte Toxine oder bloß durch nervöse Reize vom Darm aus zustande. Abgesehen davon, daß Magen-Darmerscheinungen bereits Symptome einer abnormen Innervation sein können. Ebenso unsicher in ihrer Existenz und Ätiologie sind die rein nervösen E., die ohne äußere Ursache und ohne besondere innere Disposition gleichsam im Nervenreiz selbst ihren Grund haben, durch rein nervöse, geistige Erregung, Schock morale entstehen sollen.

Von dieser unsicheren Seite aus kann die Ätiologie und das Wesen des Ekzemprozesses nur wenig gefördert werden. Alle diese Fälle mit unsicherer Klinik und Ätiologie muß man trachten, nach einer Ekzemauffassung zu erklären, die aus sicheren Voraussetzungen stammt.

VII. Eine Reihe klinischer und experimenteller Tatsachen läßt sich zweifellos nur durch Nervenbeteiligung erklären, falls man nicht bei der Ätiologie stehenbleibt, sondern sie pathogenetisch, also in ihrem vollen Ablauf zu Ende denkt. Es wurde bereits auseinandergesetzt, daß bei den meisten echten E. als äußere Ursache nur Kratzen in Betracht kommt, oft liegt auch keine greifbare innere Disposition vor, so daß das E. gleichsam aus sich selbst heraus entsteht und sich erneuert. Eine chemische Schädlichkeit hat zur Dermatitis eczematosa geführt, die Dermatitis hat sich in E. transponiert, sekundäre E. sind entstanden, zu einer Zeit, wo die chemische Schädlichkeit schon lange in Wegfall gekommen ist und sich auch der Stoffwechsel noch nicht geändert haben kann. Man muß sich also, um den Vorgang zu verstehen, an die Haut selbst wenden. Dies ist klinisch geschehen mit dem Resultat, daß gleichsam jede Schule ihre Ekzemauffassung hat, dies ist experimentell geschehen mit dem Resultat, daß heute überhaupt keine gefestigte Ekzemauffassung mehr besteht und daß wir nicht mehr zu wissen glauben, was E. ist. Im Verlaufe meiner vasomotorischen Untersuchungen habe ich seinerzeit das E. definiert: „E. ist ein vasomotorischer Reflex, unterscheidet sich von anderen vasomotorischen Phänomenen (Urticaria, Zoster, Erythem) durch die Art des primären sensiblen Reizes. Dieser für die betreffende Haut ekzematophore Reiz trifft zunächst die sensiblen Fasern, welche reflektorisch in verschiedenem Maße den vasomotorischen Reflexbogen erregbar machen. Durch das Kratzen wird erst ein dieser Erregbarkeit adäquater Gefäßreflex ausgelöst. Besteht bereits irgendwo E., so kann E. auf eine symmetrische oder andere Körperstelle reflektiert werden und vielleicht an dieser Stelle ohne Kratzen direkt durch Reizung zentraler Stellen entstehen."

Diese Auffassung stützte sich außer auf klinische Beobachtung, besonders auf 2 Versuche.

1. Versuch. Bei einer Patientin mit hochgradig labilem Gefäßsystem, nach doppelseitiger Ovarialkastration war nach Kelenisierung des Ulnaris rechts ein persistierendes Erythem ohne Epithelveränderung entstanden. 2 Tage nachher wird durch ein aufgelegtes quadratisches Jodoformpflaster am linken Arm eine bläschenförmige Dermatitis erzeugt. In derselben Nacht hat sich der erythematöse Streifen des rechten Vorderarmes mit Bläschen bedeckt, die klinisch und anatomisch E. waren. Der Versuch ist zu deuten. Der Reiz der von dem Jodoformpflaster des linken Vorderarmes ausging, wurde via Rückenmark auf den rechten übertragen und ruft hier an einer Hautstelle E. hervor, die von früher

her eine höhere Gefäßlabilität besitzt. Der Umstand, daß nur unter dem Jodoformpflaster, nicht in seiner Umgebung, ferner nur auf dem erythematösen Streifen Jodoformekzem entstand, zeigt, daß das E. am rechten Arm nicht durch Jodoform in irgendeiner Weise hervorgerufen wurde.

2. Versuch. Bei hoher lokalisierter vasomotorischer Erregbarkeit infolge mehrfacher verschiedener Reizung entsteht nach Excision einer Hautstelle von dem deckenden Zinkpflaster ausgehend ein E., das bald auf den ganzen Vorderarm übergreift. Zugleich entsteht am anderen Arm ein geringeres Bläschenekzem, wo kein Zinkpflaster eingewirkt hat. In der Nacht verspürte Patientin heftiges Brennen an beiden Unterarmen, und morgens konstatiert man an den Beugeflächen beider Vorderarme vom Handgelenk bis zum Ellbogen eine nach beiden Seiten sich verbreitende intensive Rötung, die sich gegen die gesunde Haut in einzelne Punkte auflöst. Die Haut ist an dieser Stelle stark ödematös geschwollen, und ihre Oberfläche ist mit zahlreichen kleinen Bläschen besetzt. In den nächsten 24 Stunden bedeckt sich die Oberfläche mit Bläschen an Stellen, wo früher keine waren. Mit klinischen Tatsachen verglichen enthält das Experiment nichts Auffallendes und nichts Neues. Es enthält einfach die klinisch bekannte Tatsache, daß bei primärem E. reflektorische E. unter Umständen entstehen, daß eine Übertragung des primären Reizes auf diese Stellen ausgeschlossen ist. Zinkpflaster (*Baiersdorff*) kann gelegentlich bei einem Patienten E. hervorrufen, aber kaum auf der empfindlichsten Haut in der Weise, daß über Nacht von einer kleinen Stelle aus E. über den ganzen Vorderarm entsteht. Am linken Arm war überhaupt kein Zinkpflaster. Zinkpflaster ist kein flüchtiger Reiz, Patientin hat vorher und nachher immer Zinkpflaster vertragen. Das E. entstand deshalb, weil der ekzematöse Reiz auf einer schon vorher labilen Haut angriff, es entstand am 2. Arm, weil der sensible Reiz via Rückenmark dorthin übertragen wurde. Ähnlich die Klinik: Jemand bekommt reflektorisches E. der 2. Hand nicht deshalb, weil vielleicht zufällig etwas Diachylonsalbe auf diese 2. Hand gekommen ist, sondern weil der Diachylonreiz, der sich unter dem Verband vollzieht, auf die 2. Hand übertragen wird, bis nach vorn zu den Nervenendigungen gelangt und hier reflektorisch die Gefäße reizt. Bei Ulcus cruris, das durch Liquor Burowi oder Wasserumschläge gereizt wird, entsteht E. an der Stirne nicht etwa durch Spuren von Liquor Burowi, sondern durch den reflektierten sensiblen Reiz. Zinkpflaster, Diachylonsalbe, Liquor Burowi sind keine absoluten Ekzemreize, aber sie werden es, wenn sie an eine Stelle treffen, die sich im labilen Erregungszustand befindet, wenn die Stelle noch an E. leidet, oder wenn die schwachen Reize sich summieren.

Die Haut um akute Dermatitis ekzematosa zeigt manchmal Cutis

anserina als Ausdruck einer labileren Sympathicusinnervation. Die gleiche Sympathicuserregung ergibt sich um offene Brandwunden und kann auch von Keloiden (*Sobotka*) aus erregt werden. Sie kann dann von der kleinen Stelle aus halbseitig lokalisiert sein, woraus hervorgeht, daß umschriebene sensible Erregung das Rückenmark passiert und in sympathischen Nerven halbseitig projiziert wird.

Es gelingt bei Vitiligo durch chemische Reize nur am Rand, ein vesiculöses E. zu erzeugen, während die mittlere Fläche kein E. zeigt, deshalb, weil der Rand höhere Labilität besitzt, weil er auch sensibler empfindlich ist, wie dies *Königstein* nachgewiesen hat. Liquor Burowi erzeugt am Hals einer Patientin, die an den unteren Extremitäten Hg eingerieben hat, ein E. nur zwischen den Leukodermaflecken und läßt das Leukoderma frei, deshalb, weil letzteres wahrscheinlich infolge neuritischer Vorgänge unterempfindlich ist. Ein metameraler Pigmentnaevus weist Lichenifikation auf, weil er vom Rückenmark aus metameral sensibilisiert ist. Das Gebiet eines Zosters verhält sich abnorm gegen äußere Reize, weil die Metamere sensibilisiert ist.

Hier sei eine Beobachtung aus der letzten Zeit eingeschaltet:

40jähriger Patient. Vor 16 Jahren D. eccematosa infolge Farben. Dann gesund. In der letzteren Zeit Parlamentsdiener, viel mit staubigen Akten beschäftigt. An den Händen echtes trockenes neuroderm. E. Weiterer Herd vordere r. Achselfalte, Clavicula; papulöses Kratzekzem. Talergroßer gleicher Herd Lendengegend, kleines follikuläres Mosaik. In der Umgebung des Herdes noch auf 5—10 cm Follikel gereizt, allmählich in normale Follikelbeschaffenheit übergehend. Bei kurzer Kältereizung des Herdes, durch Kelen, Streichen mit der Hand, deutliche halbseitige Cutis anserina bis zur Mitte der Wirbelsäule, nach aufwärts bis zur Schulter reichend.

VIII. *Bloch* sagt selbst, daß für die meisten anderen E. ein ähnlich wirkender Körper wie Jod oder Formol bisher bloße Vermutung ist. Auch *Weidenfeld* vermutete einen solchen Körper und kommt nach seinen Crotonölversuchen ziemlich plötzlich und unerwartet zu der Annahme, daß vom primären Ekzemherd aus ein Stoffwechselprodukt resorbiert wird, welches irgendwie die sekundären Ekzeme verursacht. Seine Versuche bieten hierfür keinen Beweis. Man findet bei chronischen E. reichlich Epithelschlacken, die Nucleolarsubstanz der Epithelkerne sind, man findet sie auch in den Lymphgefäßen, man findet sie aber auch bei Lupus erythematodes und Morbus Recklinghausen, so daß sie ätiologisch kaum verwertbar sind. Zweifellos würde die Resorption eines sensibilisierenden Körpers aus dem primären E. das Zustandekommen sekundärer E. wesentlich verständlicher machen. Aber ein unklarer Prozeß wird nicht klarer, wenn wir ihn aus hypothetischen Voraussetzungen erklären wollen. Der schöne Befund *Blochs*, daß

aus Trichophytien Stoffe resorbiert werden, welche zur Überempfindlichkeit führen, läßt sich auf das E. ebensowenig übertragen wie die Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin. Es stand längere Zeit die Neigung Skrofulöser zum E. zur Diskussion. Manches von diesen E. hat sich als Tuberkulid oder Tuberkulose erwiesen. Manche Dermatitis um Fisteln könnte als Überempfindlichkeitssymptom im Sinne *Moros* gedeutet werden. Aber auch der verbleibende Rest von echtem E. bei Skrofulösen ist kein Überempfindlichkeitssymptom im Sinne einer Antigen-Antikörperverbindung. Es wurde bereits ausgeführt, daß wir nicht einmal jedes medikamentöse E. auf eine derartige Verbindung zurückführen können, wie dies für den Fall *Blochs* zutreffen mag; unmöglich wird aber die gleiche Annahme dann, wenn wir weder ein Antigen noch einen Antikörper wissen, und letztere E. sind gerade in der Mehrzahl und sind die sogenannten echten E.

Von allgemeinerer Bedeutung für die Frage ist schon die Feststellung *Weidenfelds*, daß die Haut der Ekzematiker gegen Crotonöl empfindlich ist, eine Tatsache, die *Bloch* für Terpentin bestätigt. Es ergibt sich daraus eine gewisse erhöhte Entzündungsbereitschaft der gesamten Haut gegen chemische Reize, jedoch ohne Symptome der Überempfindlichkeit. Wichtiger noch ist die Beobachtung *Weidenfelds*, daß sich die Crotonöldermatitis in *E. transponiert*. Wäre diese Umwandlung die Folge eines angenommenen Toxins, dann müßte sie eigentlich sehr rasch erfolgen. Sie erfolgt aber erst nach einigen Tagen. Dies läßt sich so erklären: Eine gewisse Sensibilisierung der gesamten Haut liegt auch beim chronischen E. vor, sie geht aus der höheren Entzündungsbereitschaft gegen Crotonöl hervor, sie reicht aber nicht aus, um ein selbständiges E. zu unterhalten, so kann es sein, daß die Krotonöldermatitis rasch abheilt und daß von Kleidern gedrückte Stellen vielleicht nur mit flüchtiger Hyperämie reagieren. Ist infolge eines subakuten primären E. die Sensibilisierung höher, so kann echtes E. an einer Stelle auftreten, die bereits vom Crotonöl her labiler ist, ähnlich wie der Streifen längs des Ulnaris im obigen Versuch. Bei noch höherer Sensibilisierung werden auch Stellen, die von außen bloß gedrückt oder gerieben werden, entzündlich mitreagieren. Bei den höchsten Graden der Sensibilisierung infolge akut nässender primärer Herde oder wegen höherer Labilität des Gefäßsystems wird das Zeitintervall von der Reizung des primären Herdes bis zum Entstehen des Reflexekzems ein immer geringeres werden, der auslösende Reiz wird ein minimaler sein können, und die Veränderungen an der sekundären Stelle werden eine ziemliche Höhe erreichen. Endlich ist noch eine direkte Projektion des sensiblen Reizes mit konsekutiver reflektorischer Gefäßerregung denkbar. Experimente, die diese Verhältnisse nachzuahmen versuchen, werden also zu berücksichtigen haben, die Höhe des primären Ekzemprozesses, ob die Erregung

nur auf den primären Herd lokalisiert ist, ob sich Symptome einer universellen oder mehr lokalisierten Sensibilisierung zeigen. Der mechanische Reiz wird schwer in jener Häufigkeit experimentell zu imitieren sein, wie dies reibende Kleider verursachen. Es ist weiter zu berücksichtigen, wie bereits ausgeführt, daß eine Stelle, die reflektorisch sensibel erregt ist und spontan juckt, labiler ist als eine beliebig geriebene Hautstelle. Endlich ist zu berücksichtigen, daß die Veränderungen reflektorischer E. immer geringer sind als die des primären. Unter Berücksichtigung aller dieser Umstände kann man die negativen Versuche von *Török* und *Róna* verstehen, wenn sie auf Kratzen und Scheuern keine E. bekamen. Man kann aber nach dem Ausgeführten auch den positiven Versuch *Töröks* verstehen, der eigentlich so deutlich ist, daß er seine negativen aufhebt. *Török* scheuert eine Stelle nach einem abgelaufenen Sublimatekzem der Hand, die Stelle ist noch blaßrot, marmoriert und etwas schuppend; bald nach dem Scheuern tritt auf einer zehnhellergroßen Stelle lebhaftes Nässen auf, welches durch 4 Tage anhält. *Török* sagt, „der Grad des Nässsens hängt danach nicht bloß von dem Grade des ausgeübten mechanischen Insultes, sondern vielmehr noch von dem Zustand der Gefäße ab". Dieser Zustand der Gefäße wäre aber gerade angesichts dieses positiven Versuches zu analysieren gewesen. Nässen durch 4 Tage ist nicht einfaches Durchsickern von Serum durch mechanisch geriebene Capillaren, etwa wie das Austreten von Reizserum aus der Sklerose oder die Feuchtigkeit von Granulationen, die beide an der Luft sehr bald zu nässen aufhören. Dieses Nässen ist auch etwas anderes als die geringe Feuchtigkeit nach Eröffnung einer Blase des Erythema multiforme oder einer Vesicansblase, trotzdem hier oberflächlichste Entzündung vorliegt. Es ist auch intensiver, als zum Beispiel der urticarielle Effekt der Dermatitis dysmenorrhoica, die sich ebenfalls punktförmig in den Papillargefäßen äußert und doch in kurzer Zeit zur Borke führt. Diese Unterschiede können nicht durch verschiedene Beschaffenheit des Endothelrohrs selbst bedingt sein, sondern müssen in einer Ursache liegen, die am Gefäßrohr angreift und die Capillare durch längere Zeit in diesem Zustand der Durchlässigkeit erhält. Dies kann unserer Meinung nach nur in der eigenartigen Innervation der Gefäße beim E. bedingt sein, bei welchem durch fortgesetzte Impulse von der Epidermis her reflektorisch die Gefäße in dem Dilatationszustand erhalten werden, vergleichbar etwa einer Quaddel, wo ebenfalls tagelang die Gefäße sich in Dilatation befinden. Hierin liegt der eine Unterschied gegenüber dem Erythem (Erythema multiforme), wo auf *eine* Erregung hin *eine* Veränderung im Gefäß erfolgt und dann abheilt. Der zweite Unterschied gegenüber dem Erythem liegt in dem Ort, von wo die Erregung ausgeht und wohin die Gefäßveränderung zurückkehrt, denn wenn Hg oder Jod einmal Erythem, das andere Mal Ekzem

bewirkt, so kann der Unterschied eigentlich nur in der Verschiedenheit des Angriffspunktes liegen. Ich nehme an, daß die sensible Erregung beim Ekzem von den Epidermisnerven ausgeht (Jucken und Brennen). Gefäßreflexe haben die Eigenschaft, an den Ort der Erregung zurückzukehren; da die Epidermis gefäßlos ist, so kommt es zur Dilatation der dem Epithel am nächsten gelegenen Papillargefäße und nicht wie beim Erythem zu Ausdehnung des subpapillaren Gefäßnetzes. Durch die Exsudation zunächst bloß aus den Papillargefäßen werden die Retezapfen nicht getroffen, bleiben mit der Cutis in Verbindung. Es werden jene Partien des Epithels getroffen, die über den Papillargefäßen liegen. Das Ödem hat Zeit, die Saftspalten der haftenden Epidermis zu füllen, auszudehnen, die Epithelzellen voneinander zu lockern, den Status spongiosus *Unnas* zu schaffen. Serumansammlungen führen zu intraepidermoidalen Bläschen nicht wie beim Pemphigus, wo das gesamte Epithel zur subepithelialen Blase abgehoben wird. Die Reizung der punktförmigen Nerven wird beantwortet von einer punktförmigen Exsudation, von kleinsten Durchfeuchtungen, kleinen Bläschen, kleinen Krusten, kleinen Parakeratosen, auf einen Ort zusammengedrängt, oft alle Stadien im selben Herd. Das E. ist ein entzündliches vasomotorisches Phänomen mit kleinstem Mosaik.

Der positive Versuch *Töröks* widerspricht direkt dem Schlußsatz der gleichzeitig erschienenen Arbeit *Rónas*. *Róna* sagt: „Die von den Autoren als vesiculöses oder nässendes E. bezeichnete Hauterkrankung kann das Kratzen allein unter keinen Bedingungen hervorrufen." Ist 4 Tage lang anhaltendes Nässen aus einer geriebenen Stelle nicht echtes Ekzem?

Ebenfalls auf Grund negativer Versuche kommt *Czillag* zu dem weitgehenden Schluß, *Hebras* Reflextheorie sei überflüssig und als unrichtig aufzugeben. Richtig sind *Czillags* Bedenken bezüglich der Reflexnatur von Dermatitis eccematosa, wenn der chemische Reiz ein leicht übertragbarer haftender oder vielleicht flüchtiger ist und gleichzeitig Idiosynkrasie dafür besteht. Bei derartigen Körpern sind Schlüsse aus Experimenten schwer zu ziehen, und ich hätte obigen ersten Versuch nicht erwähnt, wenn nicht der zweite Versuch denselben deckt, wenn um das Jodoformpflaster Ekzem aufgetreten wäre und wenn am symmetrischen Arme nicht gerade nur an der hyperämisierten Stelle E. zum Vorschein gekommen wäre. Diese Momente scheinen mir zu genügen, um dort E. durch direkten oder flüchtigen Kontakt auszuschließen, abgesehen davon, daß mir die ätiologische Rolle flüchtiger E.-Reize experimentell noch nicht genügend bewiesen erscheint. Wenn *Czillag* findet, daß die Haut von Ekzematikern gegen Arnica nicht empfindlicher ist als die von normalen, so widersprechen ihm darin die späteren Arbeiten von *Weidenfeld* und *Bloch*, die für Crotonöl und Terpentin

höhere Empfindlichkeit nachwiesen. Übrigens finden sich auch in *Czillags* Protokollen Andeutungen positiver Ergebnisse. Einmal fing nach Entfernung der Arnicatinktur die Hautstelle spontan zu jucken an, die Stelle rötet sich und es treten 2 bohnengroße Blasen auf, das Jucken hält durch 2—3 Tage an, neue Bläschen folgen. Dieses E. kann nicht mehr, wie *Czillag* annimmt, als Dermatitis auf die Arnicatinktur bezogen werden, die vor Tagen entfernt wurde. Hier liegt echtes E. vor, das vom primären E. der Hände aus (Wäscherinnen-E.) sensibilisiert wurde. Hier liegt Transformation im Sinne *Weidenfelds* vor, ekzematöse Sensibilisierung einer bereits hyperämisch labilen Stelle.

Wir sahen diese Transformation in präzisester Weise einmal nach Juckpulver (Mucuna prurita). Mehreren Ekzematikern wurde Juckpulver in die normale Haut der rechten Ellenbeuge gerieben. Es traten unter heftigem Jucken die bekannten kleinen Urticariaquaddeln auf. Bei allen 5 Patienten heilten die Veränderungen spurlos ab. Bei einem Patienten trat nach dem *4. Tage* in der Ellenbeuge anfallsweise heftiges Jucken auf; die Haut war durch Kratzen diffus gerötet und es traten entzündliche Knötchen auf, vielleicht manche von ihnen an den Stellen, wo früher die Quaddeln waren. Diese Knötchen persistierten aber durch 4—5 Tage. Während bei den übrigen Patienten die Ekzeme im Abstieg waren, war innerhalb der 4 Tage bei dem letzteren Patienten ein nässender Fleck in seinem Kopfekzem aufgetreten. Sein Ekzem wurde mit keiner Salbe, sondern mit Argentum nitricum und Puder behandelt.

Zusammenfassend muß *Czillag* zugegeben werden, daß manche sekundäre Ekzeme nur eine Kontaktschädigung sind, daß manche Dermatitis eccematosa sich in einem lokalen E.-Anfall erschöpft, ohne zur allgemeinen Ekzematisation zu führen; dagegen muß aber auch gesagt werden, daß zur Dermatitis eccematosa auch echte Ekzematisation kommen kann, daß leider nur zu leicht eine Verschlechterung bereits bestehender reflektorischer Ekzeme eintritt, wenn man den primären Ekzemherd durch Mittel, welche sicher nicht übertragbar sind, wie z. B. Lauge, Argentum nitricum, Wasserumschläge zum Nässen, also auf die Stufe höchster Ekzemerregung bringt. Verschlechterungen sind aber pathogenetisch gerade so zu verwerten, wie die Reizung oder das Entstehen eines primären Herdes. Voraussetzung ist allerdings, daß auch der primäre Herd z. B. auf Argentum nitricum nicht chemisch adäquat, sondern *paradox ekzematös* reagiert, was ein anderes Mal durch einfaches Kratzen seitens des Patienten ausgelöst wird.

Auch die Therapie als angewandtes Experiment enthält manches, was mit der Auffassung des E. als nervöser Reflex vereinbar ist und enthält nichts, was dieser Ansicht widerspricht. In diesem Sinne wurde bereits die Therapie, soweit sie zur Reizung führt, verwertet. Ein

blander Körper wird zum E.-Reiz, wenn er auf labile Haut kommt, ein blandes Medikament wird zum E.-Reiz, wenn seine kleinen Reize sich summieren. Umgekehrt bei der Therapie, die zur Heilung führt. Gerade bei den Ekzemen mit hoher E.-Bereitschaft verwenden wir mit günstigem Erfolge nur solche Mittel, die nicht resorbiert werden und deshalb auch nicht gut auf die Gefäße direkt wirken können. Wir bringen auf die Epidermis Mittel, die keine andere Wirkung haben können, als die Oberfläche ruhigzustellen, wir verwenden Puder nicht so sehr, um die Knötchen auszutrocknen, als um die Reibung mit der Außenwelt auf ein Minimum herabzusetzen. Im gleichen Sinne verwenden wir Salbenverbände mit Vaselin, Ung. simplex, Schweinefett, Diachylon. Am ehesten kann noch vom feuchtwarmen Verband eine Tiefenwirkung auf die Gefäße angenommen werden, und doch kann auch diese genügen, um paradox E. zu veranlassen. Aus diesen Gründen sind ja heiße Umschläge, nach *Schäffer* am besten gegen gewöhnliche Entzündung wirksam, als reizwirkend in der E.-Therapie nicht verwertbar. Wirkt Puder und Salbenverband durch Ruhigstellung, so wäre diese Therapie einer Oberflächennarkose vergleichbar. Vielleicht können wir die schwachen E.-Dosen von Röntgenstrahlen, die man mit sichtbarem Erfolg beim E. verwendet, ebenso deuten. Günstige Wirkung der gleichen Dosen auf reinen Pruritus oder Lichenifikation lassen die Annahme zu, daß die Wirkung durch Beeinflussung sensibler Nerven bewirkt wird.

Endlich liegen Beobachtungen vor, die in präziser Weise die Abhängigkeit der medikamentösen Wirkung vom Nervensystem zeigen. Es ist dies eine Beobachtung von *Kaufmann* und *Winkel* für Jod, und zwar bei äußerer und innerer Anwendung. Bei einem 54jährigen Patienten, der an Ischias und tiefen Parästhesien litt, bestand an der Rückseite des linken Oberschenkels etwa vom Rande des Kreuzbeins bis zur Kniekehle herabgesetzte Sensibilität für alle Qualitäten. In diesem Gebiet traten nach zweimal 8 g Jodkali pro die Rötung und Schwellung ein, Follikel waren geschwollen, die Haut fühlte sich heiß an und war ödematös, heftiges Jucken; der gleiche Vorgang wiederholte sich, als experimentell dem Patienten noch einmal dieselbe Dosis gegeben wurde, und trat auch nach 3,2 g Jod*kali*! intravenös auf. Die übrige Haut blieb frei. Ein ähnliches Verhalten zeigte sich nach Anwendung von Jodtinktur. Bei offizineller Jodtinktur treten an der gesunden Haut starke Rötungen auf, an der kranken große Blasen. Bei 2facher Verdünnung an der gesunden Haut geringe Rötung, an der kranken noch immer große Blasen. Bei 4facher Verdünnung in der gesunden Haut schwache Rötung, in der kranken noch immer starke Rötung. *Kaufmann* und *Winkel* schließen: Die Erkrankung eines peripheren Nerven schafft in dem zugehörigen Innervationsgebiet eine Zustandsänderung, von

welcher die besondere Reaktionsart dieses Gebietes gegen Entzündungsreize abhängig ist.

In gleich präziser Weise ergibt sich der Einfluß der Nerven auf Jodwirkung aus einer Beobachtung von *Avellis* und einer zweiten von *Küttner*, wo Jododem bei oraler Darreichung nur an der gesunden Seite auftrat, während die gelähmte Larynxseite frei blieb.

XII. Es gibt *artifizielle Dermatitiden*, die sich mit einem einzigen Ekzemanfall erschöpfen. Sie treten meist nach chemischen Reizen auf, reichen so weit wie diese, verbreiten sich darüber hinaus nicht in der Umgebung, zeigen kein Jucken, heilen prompt fast ohne Therapie. Sie verhalten sich nicht anders als die Crotonöldermatitis. Die Haut reagiert gleichsam mehr passiv auf die chemische Zusammensetzung der Schädlichkeit. Da *Weidenfeld* Transformation der Crotonöldermatitis in E. sah, so unterscheidet auch das Experiment zwischen Dermatitis artificialis und E. Auf der anderen Seite entlehnt die Dermatitis wieder Züge vom E. Sie entsteht auf einen äußeren Reiz hin, der die Oberfläche trifft: ist von gleicher Anatomie, geht häufig in E. über, zeigt dann echte Exzematisation, die nicht mehr auf die primäre Schädlichkeit bezogen werden kann, es kommt zu reflektorischen E.; eine passende und charakterisierende Bezeichnung dieser Dermatitis kann auf die nahe Beziehung zum E. nicht verzichten. Auf der anderen Seite erscheint nach Klinik und Experiment eine gewisse Trennung vom echten E. geboten. Ich habe die Empfindung, daß die Bezeichnung *Dermatitis ekzematosa* diesen Forderungen nach beiden Seiten annähernd gerecht wird. Für die Zusammenfassung mit E. gilt noch folgende Überlegung: Es gibt chemische Schädlichkeiten, die einmal Dermatitis ekzematosa, dann aber auch sensible Erregung, Jucken und echtes E. hervorrufen können, z. B. Licht, Formalin. Letztere E. müßten als Dermatitis artificialis von den übrigen getrennt werden, obwohl sie echte E. sind. Wenn man den Begriff E. nur auf jene Fälle beschränkt, wo Jucken ohne nachweisbare äußere Ursache zum E. führt, dann könnte man unter diesen wieder nur jene Fälle als E. im engeren Sinne bezeichnen, bei welchen das Jucken rein neurogen wäre, denn in dem Falle, als ein chemischer Körper, eine bestimmte Stoffwechselveränderung, Säuerung usw. das Jucken veranlaßt, würde wieder eine chemische Dermatitis vorliegen, nur mit dem Unterschied, daß die chemische Schädlichkeit auf dem Wege der Blutbahn dem Nerven zugeführt wird.

Aus ähnlichen Gründen scheint mir noch eine Reihe anderer Dermatitiden hierher zu gehören, für die *Unna* die Bezeichnung präekzematös gewählt hat. Ganz ähnlich wie normale Haut auf Crotonöl gleichsam adäquat mit Bläschendermatitis reagiert, reagiert die Haut auf andere chemische Schädlichkeiten ebenfalls mit Bläschen. Dies gilt von Terpen-

tin, verwandten Schädlichkeiten, ätherischen Ölen, Arnica, eventuell für Formalin. Die Reaktion ist verschieden nach der Einwirkungsdauer, nach der Anzahl der Einwirkungen und nach der Beschaffenheit der Hautoberfläche. Klinik und Anatomie der Bläschen ist dem E. verwandt. Übergang in E. kommt vor. Auch hier erscheint die Bezeichnung Dermatitis ekzematosa noch möglich.

Nun gibt es aber Dermatitiden, die sich noch weiter vom E. entfernen, insofern der erste chemische Effekt keine Bläschendermatitis ist. Der Typus hierfür ist die Schmierseifendermatitis, Laugen-, Säuredermatitis. Die Schädlichkeiten bewirken eine intensive Entfettung und Austrocknung. Die ganze Hautfläche kommt in einen Zustand leichter entzündlicher Reizung, die Hornschicht ist zum Teil mortifiziert und hat ihre Dehnungsfähigkeit verloren. So kommt es zu Rhagaden der Hornschicht, die zarte rötliche Linien eröffnen, die später von Parakeratose begrenzt sind. Der Zustand ist mehr flächenhaft, es fehlt das kleine Mosaik des E. und es liegt einfach ein Seifen- oder Laugeneffekt vor. Doch stellt auch hier die Hautdisposition die Verbindung zum E. her. Aus eigenen Erfahrungen weiß man, daß z. B. nach Formalin oder nach häufigen Seifenwaschungen die Rhagaden bald zu jucken beginnen, daß Scheuern den Zustand verschlechtert und daß bei weiterer Einwirkung der Schädlichkeit sich ein Zustand einstellt, der dem Kratz-E. bereits ganz nahe steht. Nicht immer springen juckende Knötchen hervor, sondern das breite Scheuern bewirkt Hyperämie, die durch wiederholtes Scheuern erhalten wird und in Entzündung übergeht. Ist dies so weit, so sieht man rötliche Flecke mit unscharfer Begrenzung, am Rande in einzelne Flecken sich auflösend. Dauert der Prozeß länger, so stellt sich Lichenifikation ein. Ab und zu verrät sich auch hier noch das kleine Mosaik in Form von Blutbörkchen oder kleinen Parakeratosen. Flächenhafte Entzündungen mit zersprungener Hornschicht finden sich besonders dann, wenn die Haut von vornherein trocken war, wie bei leichten Graden von Ichthyosis, oder wenn austrocknende, fettentziehende Schädlichkeiten einwirken, wie Staub, Mehl, Gips- oder Kalkstaub usw. Es besteht auch bei diesen Dermatitiden die Neigung, in E. überzugehen, also präekzematös zu sein, es bestehen Unterschiede gegenüber anderen artifiziellen Dermatitiden, wie Sonnenbrand, Verbrühungen, Ätzungen usw., welche keine Neigung zu E. haben, so daß man, zugegeben aus Konzession an Schule und Vergangenheit, wohl auch diese als *Dermatitis ekzematosa* bezeichnen könnte. Wie bei der Crotonöldermatitis, handelt es sich auch hier um eine chemisch geschädigte Oberfläche, nur fehlt das Bild der Bläschendermatitis und die gleiche Anatomie wie z. B. nach Arnica. Echtes E. ist weder das eine noch das andere.

Vielleicht wäre hier durch die Bezeichnung Dermatitis artificialis ein noch weiteres Abrücken vom E. am Platz, da ja diese adäquat

chemischen Effekte wirklich noch keine E. sind. — Nun können auch diese Schädlichkeiten (Schmierseife, Lauge, Staub) bei einem oder dem anderen Patienten von vornherein Jucken verursachen und zur Neurodermitis führen. Diese Neurodermitis kann einmal mit Knötchen evtl. Bläschen als Neurodermitis ekzematosa erscheinen, sie kann aber auch als mehr diffuser erythematöser schuppender Scheuerungseffekt, gleichsam als Neurodermitis squamosa auftreten. Ist bei diesen schuppenden Formen im Beginn der Status punctosus vorhanden, bleibt derselbe im Herd, an den Grenzen gewahrt, erfolgt eine flächenhafte Ausbreitung mit kleinen Punkten, besteht Neigung, in höhere Exsudation überzugehen, so wird man auch hier noch zwischen Neurodermitis squamosa und Neurodermitis ekzematosa unterscheiden können; in anderen Fällen wird die Unterscheidung nicht möglich sein, da beides Neurodermitis ist und scharfe Grenzen nicht bestehen. Bürgert sich die Anschauung, daß echtes E. Neurodermitis ist, ein, so könnte in Zukunft dort, wo eine chemische Schädlichkeit Neurodermitis macht, von einer Neurodermitis artificialis, dort, wo sie nur einen chemischen Effekt setzt, von einer Dermatitis artificialis gesprochen werden. Einstweilen sei auch noch hier die Bezeichnung Dermatitis eccematosa, evtl. Dermatitis ekzematosa artificialis beibehalten.

Ähnliche Erwägungen gelten von der *Intertrigo.* Es gibt rasch auftretende Intertrigoformen, aber auch chronische Fälle, die viel mehr einer Dermatitis artificialis, einer Verbrühung, Verätzung, als einem E. gleichen. Es liegt einfach Maceration durch Schweiß, Hautsekret, Kontakt, Reibung usw. vor. Ausschaltung der Schädlichkeit, Entfernung des Kontaktes heilt die Affektion oft über Nacht. Intertrigo ist präekzematös, ist Dermatitis artificialis, doch auch hier berechtigt ihre häufige Beziehung zum E., das häufige Auftreten echter E. aus gleicher Ursache die Bezeichnung Dermatitis eccematosa. Bezüglich der unklaren Ätiologie und Pathogenese der Miliaria rubra habe ich mir angesichts typischer Fälle die Vorstellung gebildet, daß sie eine der Intertrigo verwandte Entstehungsart besitzt, eigentlich ein Intertrigo einer Haut ist, die keine Kontakthaut besitzt, wo aber durch durchschwitzte Kleider ähnliche Voraussetzungen bestehen. Miliaria rubra, Lichen tropicus, Eccema sudamen entsteht nach starkem Schwitzen, wenn die durchnäßte Wäsche einige Zeit auf dem Körper liegenbleibt. Man sieht oft um die geschlossene Intertrigo einzelne Börkchen, sie würden nach dieser Auffassung pathogenetisch Knötchen der Miliaria rubra entsprechen, wenn man Miliaria rubra als punktförmige Intertrigo auffaßt. Wieweit Intertrigo, Miliaria eine reine Dermatitis externa, also nur durch die äußere Schädlichkeit der Schweißmaceration allein entstanden sind, oder ob sofort mit der intensiven Schweißsekretion gleichzeitig eine vasomotorische Erregung einsetzt,

muß dahingestellt sein. Ähnliches gilt ja auch für die Intertrigo. Auf eine gleichzeitige Reizung von Schweiß- und vasomotorischen Bahnen sind wohl jene Zustände zurückzuführen, die wir als *Dysidrosis* bezeichnen. Dies ging aus einer Beobachtung hervor, wo Dysidrosis an den Händen nach Schußverletzung des Nervus brachialis auftrat. Das *Ekzema seborrhoicum Unnas* scheint mir aus 2 Teilen zu bestehen; aus kongestiv-entzündlicher Seborrhöe + E. Die entzündliche Seborrhöe würde als präekzematöse Dermatitis die Rolle z. B. der Lauge- oder Säuredermatitis übernehmen und die pathologische Oberfläche das Auftreten ekzematöser Erscheinungen bedingen und erleichtern. Die Ätiologie der Entzündung bei Seborrhöe ist nicht vollkommen geklärt. Die Seborrhöe muß an der Entzündung beteiligt sein. Reiner Bakterieneffekt ist Entzündung gewiß nicht. Auch Wirkung eines Bacteriums, das speziell im seborrhoischen Produkt wuchert, ist sie nicht. Das seborrhoische Sekret als Entzündungsreiz anzunehmen ist nicht ausreichend. Untersucht man Eccema seborrhoicum des Sternums, so findet man Lipoidanhäufung in den Endothelzellen der Gefäße, in der Cutis, an der Epithelgrenze. Man kann danach sagen, daß der Fettgehalt der Schuppe nicht allein von der Talgdrüse stammt, sondern wahrscheinlich auch aus der Cutis kommt. *Leiner* hat gezeigt, daß übertriebene Milchernährung bei Brustkindern zu einer Dermatitis führt, die eine seborrhoische Komponente hat, die von innen stammt.

Nach den anatomischen Befunden läßt sich nur sagen, daß gleichzeitig neben entzündlichen Veränderungen eine Verfettung der Capillaren und Lipoidanhäufung in der Cutis sich findet. Nach diesem Befund habe ich mir die Meinung gebildet, daß die Entzündung bei Seborrhöe nicht von außen, sondern von innen stammt und von kongestiv-entzündlicher Seborrhöe zu sprechen wäre. Zu dieser entzündlich labilen Haut addiert sich der ekzematöse Prozeß.

Zusammenfassung.

Verschiedene mechanische und chemische Schädlichkeiten als äußere Ursachen, Dispositionen der verschiedensten Art als innere Gründe können zu gleichen E. führen. Dies kann nur geschehen, wenn verschiedene Ursachen immer wieder den gleichen Prozeß auslösen. Dieser Vorgang besteht darin, daß die sensiblen Nerven der Epidermis gereizt werden und zu einer reflektorischen Entzündung in der Cutis führen. Die auslösende Nervenerregung ist als punktförmig zu denken, so ist auch die vasomotorische Veränderung punktförmig zusammengesetzt, seltener superfiziell flächenhaft.

Verschiedene Formen des Ekzems ergeben sich aus der Verschiedenheit des Reizes und aus der Verschiedenheit der Wechselbeziehungen zwischen sensibler und vasomotorischer Erregung. Einmal prominiert

die sensible, das andere Mal die vasomotorische Erregung. Daraus ergeben sich 2 Grundformen.

1. Die Neurodermitis ekzematosa.

2. Die Dermatitis ekzematosa.

1. Neurodermitis ekzematosa exsudativa, der exsudative Scheuerungseffekt, Ekzem im engeren Sinne.

Die sensibleErregung kommt zustande durch chemische, physikalisch-chemische (Licht) Reize, durch Fadenpilze in der Epidermis, durch Parasiten in (Scabies) auf der Haut (Pediculi capitis). Sie kann zustande kommen durch innerlich gegebene chemische Körper, Stoffwechselprodukte, Änderungen im Stoffwechsel usw. Auch diese Körper wirken, durch die Blutbahn herangebracht, auf die sensiblen Epidermisnerven, bewirken Jucken, das Kratzen und Scheuern auslöst. Je nach der Erregbarkeit des Reflexbogens wird das Kratzen von niederen oder höheren Gefäßveränderungen beantwortet. Es kann *Pruritus* ohne bleibende Hautveränderung bestehen (Pruritus essentialis, senilis). Manchmal ist Hemmung der Gefäßerregbarkeit zu vermuten, wie bei Ikterus. Löst das Scheuern längerdauernde perstierende Hyperämie aus, so kommt es zu *Lichenifikation*, die man auf einfache *Hyperplasie* beziehen kann. Pigmentation, Follikelprominenz, hyperplastisches Relief. Bei höherer oder zunehmender Erregbarkeit und fortgesetztem Scheuern kommt es aufsteigend zu entzündlich-hypertrophischen Lichenifikationen, zu der gewöhnlichsten Form der *Neurodermitis*, weiter zur *Neurodermitis ekzematosa, zum Kratzekzem*; endlich kann die Erregbarkeit eine derartig hohe sein, daß geringe Reize (geringes Scheuern, Abkühlung, Erwärmung) schwere vasomotorische Veränderungen auslösen, die sich besonders in langanhaltendem, paradox intensivem Nässen ausdrücken. Der Zustand stellt die Höhe des pruriginös nässenden Ekzems dar. Rückbildung erfolgt absteigend vom nässenden Ekzem zum Kratzekzem, zur Lichenifikation, zum Pruritus.

2. Dermatitis ekzematosa. Die gleiche Schädlichkeit (Licht, Formalin) kann pruriginöses Ekzem und Dermatitis eccematosa hervorrufen, danach ist ein verwandter Entstehungsmodus beider anzunehmen. Bei der Neurodermitis bewirkt das Jucken und Scheuern eine Mehrzahl sich immer mehr steigernder Erregungen. Die Dermatitis ekzematosa kann dadurch zustandekommen, daß ein einmaliger Epidermisreiz von einer hohen vasomotorischen Veränderung beantwortet wird. Dies setzt hohe Erregbarkeit des Reflexbogens voraus; sie kann wieder die verschiedensten Gründe haben. Der Epithelnerv besitzt eine *angeborene* idiosynkrasische Empfindlichkeit gegen bestimmte chemische Körper, seine Überempfindlichkeit kann *erworben* werden. Es kann die Labilität der Gefäße durch Wegfall zentraler Hemmungen eine gesteigerte sein,

so daß geringe Reize schwere Gefäßveränderungen auslösen. Auch hier kann die Nervenerregung von innen durch chemische Körper, Stoffwechselprodukte usw. erfolgen. Die Körper gelangen durch die Blutbahn zu den sensiblen Nervenendigungen und lösen punktförmige vasomotorische Veränderungen der Dermatitis eccematosa aus, im Unterschied zu den Erythemen, wo ein Angriff am subpapillären Gefäßnetz angenommen werden muß. Die idiosynkrasische Dermatitis eccematosa stellt die Höhe dieses Vorganges dar; von der Überempfindlichkeit zur Empfindlichkeit absteigend kommt man zur Bläschendermatitis, die adäquat auf den chemischen Reiz hin erfolgt (Terpentin, Arnica, ätherische Öle usw.); adäquat ist auch die Reaktion der Haut gegen Säuren, Laugen, Wasser, Seife, deren Typus in der Schmierseifendermatitis gegeben ist. Eine normale adäquate Erregbarkeit kann in Überempfindlichkeit, in paradoxe Reaktion übergehen, wenn dieselbe Schädlichkeit öfters von außen einwirkt, oder wenn innere Ursachen die Erregbarkeit steigern (z. B. gravide Wäscherinnen Hebras). So können blande Reize zu Ekzemschädlichkeiten werden.

Ineinandergreifen der pruriginösen und vasomotorischen Form kommt vor, kann im selben Falle eintreten. Dermatitis eccematosa geht in Neurodermitis über. Neurodermitis neigt als labile Haut zu Dermatitis ekzematosa. Bei beiden Ekzemformen kann es zu Überempfindlichkeit der ganzen Haut kommen; diese Übererregbarkeit, Ekzematisation, Ekzembereitschaft zeigt verschiedene Grade. In den schwächsten Formen besteht sie in einer etwas erhöhten Empfindlichkeit gegen chemische Reize (Crotonöl *Weidenfeld*, Terpentin *Bloch*), ist eine Folge der Mineralstoffwechseländerung (*Luithlen*); ausgeprägter besteht sie darin, daß Reiben und Scheuern von immer höheren Gefäßveränderungen bis zur entzündlichen Exsudation beantwortet werden. Der höchste Grad universeller Überempfindlichkeit zeigt sich darin, daß geringe äußere mechanische oder kalorische Reize intensives Nässen auslösen können.

Durch Erregungen, die vom primären Ekzem ausgehen, werden die sensiblen Nerven der gesamten Haut in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit versetzt, so daß Scheuern von entzündlichen Reflexen beantwortet wird. Es können sensible Erregungen anscheinend auf die symmetrische oder eine andere Hautstelle projiziert werden und hier vielleicht auch ohne Scheuern entzündliche Reflexe auslösen. Bei typischer Dermatitis ekzematosa fehlt anfangs oft Ekzematisation, kann durch Übertragung der primären Schädlichkeit auf mehrere Stellen vorgetäuscht werden (*Czillag*), doch kann auch auf Dermatitis eccematosa echte Ekzematisation folgen, die Dermatitis ekzematosa geht in pruriginöse Neurodermitis über. Reflektorische Ekzeme treten mit Vorliebe an Stellen auf, wo bereits höhere Labilität besteht (bestehende Ent-

zündung, Vitiligorand) oder wo äußere Momente, Druck der Kleider Labilität bewirken. So kann Dermatitis ekzematosa in Ekzem transponiert werden, gewöhnlich erst am 3. oder 4. Tag; nachdem die Dermatitis eccematosa bereits in Abheilung übergegangen ist, tritt an der Stelle Jucken auf und Scheuern führt jetzt zum echten Ekzem. Die sensible Erregung mit der konsekutiven höheren Gefäßerregbarkeit erfolgt vom primären Ekzemherd aus durch das Rückenmark ähnlich wie die Labilität des Sympathicus bei offenen Brandwunden oder Keloiden. Die Sensibilisierung verrät sich gewöhnlich durch Jucken. Ekzemtherapie hat zu trachten, sensible Reize zu verhindern, herabzusetzen, die Empfindlichkeit der Epithelnerven zu vermindern. Die Beobachtungen von *Kaufmann-Winkel, Küttner* zeigen präzis die Abhängigkeit der Medikamentwirkung vom Nerven, und zwar sowohl bei äußerer als innerer Anwendung.

Sowohl bei der Neurodermitis eccematosa wie bei der Dermatitis eccematosa wird die klinische Form bedingt sein durch die Veränderungen, welche der aus Scheuern allein, oder im zweiten Falle aus chemischer Schädlichkeit eventuell plus Scheuern bestehende Epidermisreiz an den Papillargefäßen auslöst. Langsam ansteigende, plötzlich eintretende, aber wieder rasch versiegende, oder endlich für längere Zeit festgehaltene Dilatation und Exsudation sind der anatomische Ausdruck für alle Formen von der traumatischen oder chemisch artifiziellen Hyperämie bis zum profus nässenden Ekzem hinauf.

Die Verbindung zwischen Neurodermitis eccematosa und Dermatitis eccematosa ist herzustellen, wenn man das Ekzem definiert wie folgt:

Ekzem ist ein durch Reizung sensibler Epidermisnerven entstandener, meist punktförmig beginnender, entzündlicher, einfacher oder mehrfacher Reflex.

Dies ist Rückkehr zu *Hebra*. Hoffentlich kein Rückschritt.

---

2. Herr **B. Bloch**-Zürich: **Pathogenese.**

Um von der Pathogenese des Ekzems reden zu können, müssen wir vorerst darüber im klaren sein, was wir unter dem Begriff Ekzem verstehen. Das Wort und die ihm zugrunde liegende Diagnose haben bekanntlich eine lange Geschichte hinter sich. Sie ist so alt wie die wissenschaftliche Dermatologie überhaupt und ihrer Physiognomie hat jede der wechselvollen Epochen unserer Wissenschaft den Stempel aufgedrückt. In ihr ist, wie kaum in einem anderen Kapitel der Dermatologie, zu allen Zeiten der jeweilige Charakter der gerade herrschenden, allgemein pathologischen Lehren, zum Ausdruck gekommen; sie ist oft das reinste und charakteristischste Spiegelbild der Strömungen eines Zeitalters oder einer Schule — und dies nicht immer zu ihrem Vorteil.

Es ist nicht meine Aufgabe oder Absicht, auf eine Definition dieses Ekzembegriffes und auf seine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber verwandten und ähnlichen Dermatosen näher einzutreten. Was darin seit den Zeiten *Rayers* bis heute geschehen ist, war im wesentlichen, soweit es Bestand hat, ein Prozeß der Säuberung. Man hat Eruptionen der Haut, die morphologisch oder ätiologisch nicht dem entsprachen, was als charakteristisch für das Ekzem angesehen wurde, wie den Lichen simplex, das Seborrhoid, die mykotischen und pyogenen Formen, über Bord geworfen (*Besnier*, *Unna*, *Brocq*, *Sabouraud*, *Török* u. a.). Was sich schließlich nach dem Abstreifen aller solcher wesenfremden Mitläufer, als mehr oder minder abgeschlossenes Krankheitsbild herausgeschält hat und heute unter der Flagge Ekzem segelt, ist gewiß immer noch kein absolut einheitliches und scharf umrissenes Gebilde. Trotzdem sind die klinischen und histologischen Symptome des „Ekzems" in ihrer Gesamtheit so charakteristisch, daß die Diagnose in der ganz großen Mehrheit der Fälle praktisch keinen erheblichen Schwierigkeiten begegnet. Auf diese, jedem Praktiker geläufigen Merkmale stelle ich hier ab und beziehe mich in der Besprechung der Pathogenese des Ekzems auf das, was z. B. *Darier-Jadassohn* als charakteristisch für die, mit dem Namen Ekzem belegte Entzündung der Epidermis und des Papillarkörpers (Dermo-Epidermitis) anführen, also *klinisch*: akute, subakute bis chronische, oft schubweise rezidivierende, peripher fortschreitende, unregelmäßige, juckende Plaques, aus entzündlichen, geröteten, papulo-vesiculösen Elementarefflorescenzen bestehend, mit Nässen, Krustenbildung, Schuppung und Lichenifikation; *histologisch*: in der Epidermis intra- und intercelluläres Ödem, Spongiose, Akanthose und Parakeratose, in der Cutis aktive Hyperämie, Exsudatbildung und Infiltration, Rückbildung ohne Narben.

Auf die zahlreichen Versuche, die im Laufe der Zeit unternommen worden sind, das Ekzem in wohlcharakterisierte Untergruppen aufzuspalten, kann ich hier nicht näher eintreten. Ich begnüge mich mit einigen Bemerkungen. Eine solche Aufteilung kann entweder auf ätiologische oder auf morphologisch-klinische Kriterien, resp. auf beide zugleich basiert werden.

Die *ätiologische* Klassifikation des Ekzems scheitert daran, daß die Ursachen des Ekzems, soweit wir sie kennen, außerordentlich mannigfaltig, in Tat und Wahrheit unendlich zahlreich sind, so daß eine Klassifikation nach diesem Prinzip ebenso unmöglich ist wie bei der Urticaria. Immerhin hat eine Abtrennung der durch Pilze und Bakterien verursachten Ekzemformen theoretisch und vor allem (aus therapeutischen Gründen) praktisch eine Berechtigung, wenn auch, rein logisch genommen, der Hyphomycet oder der Staphylokokkus, resp. ihre Toxine, nur ein gleichberechtigtes Glied in der Kette der

ekzemauslösenden Ursachen darstellen. Insofern eben derartige, durch Lebewesen verursachte Ekzemformen sich sowohl durch ihre klinischen Erscheinungen (Impetiginisierung, trichophytoider Habitus usw.) als durch ihre therapeutische Reaktion von dem gewöhnlichen Ekzemtypus unterscheiden, ist gegen ihre Sonderstellung nichts einzuwenden. Es ist sogar sehr wohl möglich, daß die Zahl solcher Gruppen in Zukunft vermehrt werden wird. Dagegen kann die alte Aufteilung der Ekzeme in solche aus äußerer und innerer Ursache, so festgewurzelt sie ist, oder gar die Ausscheidung der „exogenen" Ekzeme aus dem Krankheitsbegriff als „Dermatitis artificialis" nicht aufrechterhalten werden. Sie setzt voraus, daß ein Teil der Ekzeme aus inneren Ursachen, endogen, entsteht und sich im Aussehen, klinischen Ablauf usw. von exogenen Ekzemen prinzipiell unterscheidet. Das ist nun aber — wie man sich auch aus klinischen Gründen dazu stellen mag — nichts weniger als eine bewiesene Tatsache. Es bildet vielmehr, wie gleich näher ausgeführt werden wird, einen der wichtigsten prinzipiellen Streitpunkte in der Ekzemlehre. Noch viel weniger läßt sich im Einzelfall entscheiden, ob ein Ekzem, über dessen Ätiologie wir nichts Sicheres herausfinden können, seine Existenz einer internen „diathetischen" Noxe oder einer äußeren Schädlichkeit, die uns trotz aller Nachforschung verborgen bleiben kann, verdankt. Alle objektiven, auf Klinik und Histologie gestützten Kriterien lassen hier, das kann nicht genug betont werden, völlig im Stich. Ich halte daher auch die *Besnier*sche Unterscheidung von „Ekzem" als Krankheit und „Ekzematisation" als Reaktion nicht für eine glückliche. Damit eine Ekzematisation sich einstellt, ist das Zusammenwirken zweier Faktoren, des ekzematisierenden Agens und der Disposition der Haut (ohne die es auch keine Ekzematisation gibt!), notwendig. Diese beiden Faktoren sind aber auch zur Erzeugung eines Ekzems vollständig ausreichend und es braucht dazu nicht noch einen dunklen, nicht faßbaren Faktor, etwa in Form der „Diathese". Objektiv unterscheidet sich eine ekzematisierte Hautstelle nicht von einer ekzemkranken. Die ganze Unterscheidung ist ein Verlegenheitsbehelf, um den alten diathetischen Ekzembegriff gegenüber den neueren Erfahrungen zu retten und einer richtigen Erfassung der Ekzempathogenese nur hinderlich.

Der Versuch, auf *morphologischer* Basis verschiedene Ekzemtypen zu unterscheiden, ist mehrfach gemacht worden, zuletzt noch (1918) von *Brocq*. Dieser Autor, der sich, wie kaum ein anderer, immer wieder intensiv mit den Ekzemfragen beschäftigt hat, kommt in seiner neuesten Arbeit zur Aufstellung von 2 (mit dem Eccema seborrhoicum 3) Typen: des Eczéma vésiculeux vrai und des Eczéma papulo-vésiculeux. Daneben wird noch der Dermatitis artificialis vesiculosa aus äußerer Ursache eine Sonderstellung eingeräumt. Die beiden Typen sollen sich

nicht nur morphologisch-klinisch in ihren Elementarläsionen, sondern auch ätiologisch unterscheiden. Die erste Form entsteht durch direkte Einwirkung aller möglichen äußeren Reize auf eine disponierte (nach *Brocq* „weniger resistente") Haut. Die letztere (Eczéma papulo-vésiculeux) ist auf Intoxikationen, Autointoxikationen und nervöse Schocks zurückzuführen (Nachweis von gastrointestinalen Gärungen sowie Störungen der Nierenfunktion). Ich halte auch diese Einteilung für zu schematisch und gekünstelt, um so mehr als sich nach *Brocq* die verschiedenen Typen im Verlauf überlagern und gegenseitig komplizieren können. Was die behaupteten inneren Störungen angeht, so sind sie weder pathognomonisch noch überhaupt charakteristisch. Der Wert der äußeren morphologischen Unterscheidungsmerkmale ist deshalb nicht hoch anzuschlagen, weil sich sämtliche beschriebenen Efflorescenzen jederzeit artifiziell, durch die Einwirkung eines ekzematogenen Reizes auf eine disponierte Haut, erzeugen lassen. So hoch die minuziöse klinische Beobachtung in der Dermatologie eingeschätzt werden muß, so kann sie doch auch dazu verleiten, allzu viel Gewicht auf zufällige morphologische Details zu legen. Gerade beim Ekzem wird voraussichtlich die synthetische Methode viel eher zum Ziele führen als die analytische. Im übrigen ist hervorzuheben, daß *Brocq*, wenigstens bei seiner ersten Ekzemform, großes Gewicht auf die äußeren Ekzemursachen legt. Wenn man die von ihm angeführten inneren Ursachen nicht als eigentliche Ursachen, sondern bloß als umstimmende, die Ekzemdisposition verändernde Faktoren auffassen darf, so würde sich seine Theorie der Konzeption, die hier entwickelt werden soll, bedeutend nähern.

Wer sich mit der Pathologie des Ekzems eingehender beschäftigt, wird bald gewahr, daß unter den zahlreichen, in Diskussion gezogenen Momenten *eine* Frage stets im Vordergrund des Interesses stand. Sie nimmt eine geradezu zentrale Stellung im Ekzemproblem ein; je nach ihrer Beantwortung scheiden sich die Geister, nicht nur in der theoretischen Auffassung, sondern auch im praktischen und therapeutischen Vorgehen. Es ist das die Frage, ob das Ekzem als eine lokale, meist oder stets extern bedingte Hautentzündung oder als der Ausfluß und die Folge einer internen Störung, als die *cutane Manifestation einer Stoffwechselanomalie* im weitesten Sinne zu betrachten ist. Die Antwort hierauf lautete, wie selbst ein oberflächlicher Blick in die Literatur lehrt, so verschieden als denkbar. Wir finden alle Nuancen vertreten von der Auffassung des Ekzems als einer in jedem Falle durch äußere Schädlichkeiten bedingten Dermatitis bis zu dem anderen Extrem, das als Ekzem nur eine Hautentzündung gelten läßt, die im Zusammenhang und als Folge von inneren Störungen auftritt.

Diese Frage ist heute noch so aktuell, wie sie zu *Hebras* Zeiten war und an die Spitze einer jeden wissenschaftlichen Erörterung der Ekzempathologie zu stellen.

Die endogene, richtiger vielleicht hämatogene Entstehung des Ekzems setzt voraus, daß gelöste Stoffe auf dem Zirkulationswege in die Haut gelangen und dort durch ihre Anwesenheit zu den Veränderungen führen, die wir als Ekzem bezeichnen, so wie ein Arzneimittel eine medikamentöse Eruption, der Tuberkelbacillus ein Tuberkulid, die Hypercholesterinämie ein Xanthom zur Folge hat. Solche Stoffe können aus der Nahrung stammen, enterogen gebildet werden oder irgendwo im intermediären Stoffwechsel entstehen. Über diesen Gegenstand existiert bekanntlich eine unübersehbar große Literatur. Das Resultat ist aber im Vergleich zu der aufgewandten Mühe ein klägliches. Wir kennen noch heute keine irgendwie charakteristische, faßbare Stoffwechselstörung, die als Ursache des Ekzems angesprochen werden könnte, ja, es ist erst in neuester Zeit gelungen, zu beweisen, daß ein Ekzem überhaupt auf hämatogenem Wege hervorgerufen werden kann.

Es sind sehr verschiedene Wege eingeschlagen worden, um den Zusammenhang des Ekzems mit dem Stoffwechsel zu beweisen. Der eine Weg, der älteste und meist begangene, führt über die *Diathesenlehre*.

Diese Lehre wurzelt ursprünglich in humoral-pathologischen Theorien, die in ihrer alten Form längst überwunden und obsolet geworden sind. Soweit sie heute noch aufrechterhalten wird, beruht sie entweder auf klinischen Beobachtungen, auf therapeutischen Erfahrungen oder auf neueren chemischen und Stoffwechseluntersuchungen.

Die klinischen Beobachtungen bestehen wesentlich darin, daß bei Ekzematikern selber oder in ihrer Familie häufig neben den ekzematösen Hauteruptionen, Störungen in allen möglichen inneren Organen, sog. Stoffwechselleiden, wie Gicht und Diabetes, intestinale Erkrankungen usw., vorkommen sollen. Ich kann mich hier auf eine ausführliche Darlegung dieser Diathesenlehre und ihre Widerlegung nicht einlassen und halte es auch, da das in neuerer Zeit mehrfach und ausführlich geschehen ist (*Jadassohn*, *Pinkus*, *Riecke*, *Feer*, *Bloch*), für überflüssig. Die Manifestationen, die als Bestandteile dieser Diathese aufgeführt werden, betreffen nach unserer heutigen Auffassung so grundverschiedene Krankheitsprozesse, daß wir zwischen den meisten von ihnen keinen inneren Zusammenhang annehmen können. Das einzige Bindeglied, das nach dem Zusammenbruch der alten Krasenlehre noch besteht, ist eigentlich nur noch ein leeres Wort ohne Inhalt, eben der Ausdruck „Diathese". Man tut wohl am besten, wenn man diese vertrocknete Hülle, deren Inhalt längst in alle Winde verflogen ist, auch fallen läßt und durch lebendige Tatsachen ersetzt.

Soweit die Diathesenlehre sich auf die Koinzidenz von Ekzemen mit anderen Krankheiten, also auf Beobachtungen, zu stützen sucht, ist zu sagen, daß es sich nur um vereinzelte Vorkommnisse handelt, die oft willkürlich, d. h. im Sinne einer vorgefaßten Theorie gedeutet wurden. Die statistische Erfassung auf Grund der Wahrscheinlichkeitsrechnung, die hier allein weiterführen könnte, ist nie angewandt worden. Die ganz überwiegende Mehrzahl unserer Ekzeme betrifft zweifellos Personen, die, abgesehen von ihrem Hautleiden, gesund sind und aus gesunden Familien stammen. Das spricht sehr wesentlich gegen die Entstehung des Ekzems auf der Grundlage einer Stoffwechselstörung oder Diathese im alten Sinn.

Man hat nun, in richtiger Erkenntnis dieser Sachlage, versucht, dem alten Diathesenbegriff durch die direkte Untersuchung des Chemismus und Stoffwechsels der Ekzematiker einen klaren Inhalt zu geben. Aber alle diese Versuche (*Bulkley*, *Brocq*, *Pulay* usw.) haben fehlgeschlagen. ***Es gibt keine Stoffwechselstörung, die als irgendwie charakteristisch oder pathognomonisch für das Ekzem nachgewiesen wäre, und der Versuch eines solchen Nachweises ist***, wie sich aus den späteren Ausführungen ergeben wird, ***überhaupt ein aussichtsloses Unternehmen.*** Ebensowenig lassen sich natürlich therapeutische Erfolge, die mit irgendeinem „régime" erzielt werden, für die Existenz einer ekzematogenen Diathese verwerten. Dazu sind die régimes, die angegeben werden, viel zu verschieden, die Erfolge viel zu unsicher und zufällig, und die Schlüsse, die hier „ex juvantibus" gezogen werden, absolut willkürlich.

Alle diese Einwände gelten meines Erachtens auch für den jüngsten Sprößling der Diathesenlehre, die *Czerny*sche „exsudative Diathese" der Kinder, soweit sie wenigstens das Ekzem in ihren Bereich zieht. Es würde mich aber zu weit führen, hier in Details einzutreten.

Natürlich soll mit dieser Ablehnung der Diathesenlehre nicht jeglicher Einfluß des Gesamtorganismus oder irgendwelcher Organstörungen auf die Entstehung und den Ablauf des Ekzems geleugnet werden. Ich glaube vielmehr, und werde später darauf zurückkommen, daß solche Beziehungen und Einflüsse (mit Einschluß nervöser Einwirkungen) bestehen und eine gewisse Rolle spielen können. Aber für das Zustandekommen eines Ekzems sind sie weder wesentlich noch notwendig. Und vor allem müssen wir uns von der Idee endgültig frei machen, als ob ein richtiges Ekzem nur auf der Grundlage einer oder einiger weniger bestimmter und wohl charakterisierter Stoffwechselstörungen, einer Diathese, entstehen könne.

Da die Versuche, das Ekzem durch pathologische Stoffwechselzustände, abnorme allgemein konstitutionelle Verhältnisse oder durch fehlerhafte Ernährung zu erklären, bisher fehlgeschlagen sind oder doch

zum mindesten nur sehr wenig befriedigt haben, so bleibt uns *zunächst* nichts anderes übrig, als die Ursache des Ekzems in dem vom Leiden befallenen Organ selbst zu suchen. Wir beschreiten damit den Weg, den schon der Begründer der Wiener Schule gewiesen hat, und auf den nach ihm viele andere, vor allem *Jadassohn* und *Darier*, nachdrücklich hingewiesen haben.

Die Frage, die wir uns stellen, ist ganz einfach die: *Unterscheidet sich die Haut des Ekzematikers in gesundem Zustande nach irgendeiner Richtung hin von der Haut des völlig Normalen und ist ein solcher Unterschied, falls er vorhanden ist, geeignet, uns die Pathogenese des Ekzems zu erklären oder wenigstens plausibel zu machen?* Ich brauche nicht zu erörtern, daß die morphologische Methodik hier versagt; denn anatomisch und histologisch sehen beide Arten von Häuten vollständig gleich aus. Wenn eine Methodik zum Ziele zu führen vermag, so kann es nur, wie das *Jadassohn* schon vor langer Zeit empfohlen hat, eine *funktionelle* sein.

Die Technik solcher Untersuchungen ergibt sich aus einer einfachen, an Hand der klinischen Erfahrung angestellten Überlegung. Das, was wir prüfen wollen, ist nichts anderes als die *Ekzembereitschaft* einer bestimmten Haut. Wir wollen, ohne irgend etwas zu präjudizieren, wissen, ob eine makroskopisch und mikroskopisch völlig normale Haut unter bestimmten experimentellen Bedingungen rascher und leichter an Ekzem erkrankt als eine andere und warum sie dies tut. Dabei müssen 2 Bedingungen erfüllt sein.

Zur Prüfung der Ekzembereitschaft dürfen nicht Substanzen verwendet werden, welche schon die normale Haut in der Regel ätzen und in ihr eine banale Entzündung hervorrufen, sondern nur solche, die an sich in der gewählten Konzentration (mehr oder weniger) indifferent sind, aber erfahrungsgemäß als Ursachen des Ekzems in Betracht kommen, also — wenigstens *potentiell* — *ekzematogene* Substanzen. Des ferneren muß, wie ich besonders im Gegensatz zu den amerikanischen Autoren betonen möchte, verlangt werden, daß die Reaktion eine *spezifische* sei, spezifisch in dem Sinne, daß sie die klinischen und anatomischen Merkmale des Ekzems aufweist und nicht irgendeine banale cutane Entzündung darstellt.

Nach diesen Prinzipien sind wir bei unseren Untersuchungen vorgegangen und ich glaube es ihnen zuschreiben zu dürfen, wenn die Versuche nicht ganz ergebnislos verlaufen sind.

Von älteren Versuchen wären hier, abgesehen von den bekannten Crotonöleinreibungen *Hebras*, diejenigen von *Weidenfeld* und *Schulz* zu erwähnen. Die diesen Versuchen zugrunde liegende Idee unterscheidet sich zwar prinzipiell von der unserigen, indem das idiosynkrasische Moment nicht in den Mittelpunkt gestellt ist. — Daher werden auch zur Prüfung Substanzen (Crotonöl, resp. Carbolsäure) verwendet, die auch die normale (nicht idiosynkrasische) Haut reizen. Bei

Schulz handelt es sich außerdem nicht um ekzematöse, sondern um einfach erythematöse Reaktionen. Trotzdem finden sich im einzelnen manche Berührungspunkte und Analogien mit unseren Versuchsergebnissen.

Neuere Untersuchungen aus der Breslauer Klinik, die von ähnlichen Gesichtspunkten ausgehen wie die unserigen finden sich in der unten (S. 6) zitierten Arbeit von *Jadassohn* erwähnt.

Die *Technik* solcher Untersuchungen ist an und für sich eine sehr einfache. Es werden kleine quadratische Leinwandläppchen mit der Testlösung getränkt, auf die absolut normal aussehende Haut der Versuchsperson (in der Regel Oberarm) aufgelegt, mit impermeablem Stoff bedeckt und durch Heftpflaster fixiert. Nach 24 Stunden werden sie entfernt und nachgesehen, ob bereits eine entzündliche Reaktion besteht, oder ob sich in der Folge eine solche einstellt. Wir unterscheiden 5 Grade der Reaktion: einfache Rötung (I), Rötung, Schwellung und vereinzelte Knötchen (II), stärkere Rötung und Schwellung, Knötchen und vereinzelte Bläschen (III), Oberfläche stark gerötet, mit Knötchen und Bläschen besetzt = akutes Ekzem (IV), hochgradige Entzündung mit massenhaften konfluierten Bläschen, Nässen usw. (V). In zahlreichen Fällen wurde die klinische Diagnose Ekzem histologisch verifiziert.

Als *Testsubstanzen* wurden in Anwendung gezogen:

Anfänglich (vgl. *Jaeger*) Formol (3,5%), Ti. Arnicae offic. Terpentin, Leukoplast, später, d. h. in der Mehrzahl der Fälle, außerdem noch Sublimat (1‰), Chinin. hydrochlor. (1% alkoholisch), Jodoform, Blätter von Primula obconica, gelegentlich auch noch andere Substanzen, deren Herbeiziehung die Anamnese der Versuchsperson oder spezielle Fragestellungen wünschenswert erscheinen ließen (Lysoform, Resorcin, Jod, Chininderivate usw.).

So einfach diese Methode nach der technischen Seite hin ist, so ergeben sich bei der Bewertung der Resultate doch allerhand Schwierigkeiten, die das Resultat zu beeinträchtigen vermögen. Einige davon möchte ich hier erwähnen: Es ist ohne weiteres klar, daß dem Ergebnis solcher Untersuchungen nur dann ein gewisser Wert beigemessen werden kann, wenn möglichst große Zahlenreihen ihm zugrunde liegen. Wir selber haben unsere anfänglich gewonnenen Resultate (vgl. *Jaeger*) erheblich korrigieren müssen, als das Material sehr stark zunahm. Ich glaube aber, daß die Zahl der Fälle (ca. 1100) immer noch für solche statistische Untersuchungen viel zu klein ist. Eine große Zahl von Fällen hat dann aber wieder den Nachteil, daß darunter die Genauigkeit der Beobachtung leidet (ich glaube, daß das auch zum Teil für unsere Untersuchungen zutrifft).

Es mag merkwürdig erscheinen, daß ich auf die Genauigkeit der Beobachtung so großen Wert lege, da doch nichts einfacher erscheint als die Beurteilung des Entzündungsgrades der Haut 24 Stunden nach Applikation einer Testsubstanz. Schwierigkeiten sind aber tatsächlich vorhanden: es gibt atypische, nicht ekzematöse Entzündungen, die oft nicht leicht zu beurteilen sind. Häufig treten die ersten Reaktionserscheinungen erst nach viel späterer Zeit (48 Stunden bis 10 Tage und mehr! — vgl. weiter unten das Moment der Inkubation) auf und die Versuchsperson muß daher längere Zeit täglich kontrolliert werden. Das ist im poliklinischen Betrieb nicht immer so leicht durchzuführen, um so mehr als bei demselben Pat. jedesmal zahlreiche (7 und sehr häufig Multiple davon) Stellen nachgesehen werden müssen. Eine weitere Fehlerquelle liegt in der inkonstanten Zusammensetzung mancher Testsubstanzen (Terpentin, Arnica, Pflaster, Primel). Am meisten ins Gewicht fällt jedoch die richtige Auswahl der Stelle für die Applikation der Testsubstanzen. Sie ist bei Nicht-Ekzematösen einfach. Bei Ekzematikern hingegen können wir sehr oft nicht wissen, ob eine Hautregion, die uns als völlig normal erscheint, nicht vor einiger Zeit ein Ekzem durchgemacht hat und

deswegen noch sensibilisiert erscheint oder gar anatomisch nicht völlig geheilt (latent ekzematös) ist. Dadurch können (solche Beispiele haben wir selbst erlebt) primäre Empfindlichkeiten gegen Substanzen fälschlich vorgetäuscht werden. Es ist das eine Schwierigkeit, die nie ganz zu umgehen sein wird. Auf die Angabe des Pat., eine bestimmte Hautstelle sei noch nie krank gewesen, läßt sich natürlich nicht abstellen. In Betracht zu ziehen ist ferner die zufällige verschiedene Zusammensetzung des untersuchten Menschenmaterials (Verschiedenheit des Alters, der Ekzemform usw.), ein Fehler, der sich nur durch ganz große Ziffern ausschalten ließe.

Tabelle I.

	Ekzematiker	Normale
Positive Reaktion II-III bis V	116 = 35 %	43 = 5,4%
Schwache und zweifelhafte Reaktion I bis II . .	36 = 10,8%	36 = 4,5%
Keine Reaktion	181 = 54,2%	718 = 90 %
Total untersucht:	333	797
	1130	

Wie aus der Tab. I ersichtlich, wurden die Prüfungen an 1130 Personen angestellt, unter denen beide Geschlechter und alle Altersstufen, am reichlichsten Männer im mittleren Lebensalter vertreten waren. Von einer Gruppierung nach Alter und Geschlecht sehe ich ab. Bei 797 untersuchten Personen handelt es sich um Normale, d. h. genauer um (auch anamnestisch) nicht an Ekzem Erkrankte; 333 litten an mehr oder minder ausgedehntem Ekzem. In der Aufstellung sind die verschiedenen Formen des Ekzems nicht, wie das *Jaeger* bei dem ersten aus meiner Klinik verarbeiteten Material getan hat, voneinander unterschieden. Je mehr man sich mit diesem Gegenstande beschäftigt, desto schwieriger, unsicherer und willkürlicher erscheinen alle diese Abgrenzungen, bei denen so oft nicht objektive Tatsachen, sondern vorgefaßte Theorien und subjektiv interpretierte Anamnesen die entscheidende Rolle spielen. Selbst die Unterscheidung zwischen Gewerbeekzem und sog. konstitutionellem Ekzem („Ekzematose“) läßt, so einfach sie auf den ersten Blick erscheint, oft im Stich. Wie manche „Ekzematose“ läßt sich bei eindringlicher Nachforschung schließlich doch auf rein äußere Umstände zurückführen und wie gering ist bei manchen Gewerbeekzemen der äußere Gelegenheitsfaktor gegenüber dem inneren dispositionellen Moment. Vollends lassen solche subtile, durch keine objektiv feststehende und allgemein akzeptierte Merkmale gestützte Differenzierungen bei einem größeren und vielfach fluktuierenden Material im Stich. Ich bemerke aber, daß alle Formen des Ekzems, auch die sog. konstitutionellen in unserem Material vertreten sind, darunter auch, allerdings in relativ kleiner Zahl, Säuglingsekzeme[1]).

[1]) Die Haut der ekzematösen Säuglinge erwies sich — entgegen unserer Erwartung — im allgemeinen weniger empfindlich als die der Erwachsenen. Das könnte

Nicht darin aufgenommen sind reine Typen des Lichen simplex und des Eccema seborrhoicum. Ausdrücklich möchte ich auch bemerken, daß die schon von *Jaeger* publizierten Fälle mitgezählt sind. Das hat eine gewisse Ungleichheit zur Folge, indem anfänglich (bei den *Jaeger*schen Fällen) nur 4 Reagenzien (Arnica, Formol, Terpentin, Pflaster) verwendet wurden, während später noch regelmäßig Sublimat, Chinin, Jodoform und Primeln dazu kamen.

Aus der Zusammenstellung geht nun zunächst als wichtigste Tatsache hervor, daß die *gesunde Haut der Ekzematiker sich unter den gewählten Bedingungen* — Applikation der erwähnten Testsubstanzen — *anders verhält als die Haut der Nicht-Ekzematiker.* Die erstere reagiert darauf in ca. 35% mit einer ekzematösen Entzündung, die letztere nur in ca. $5^1/_2$%. Ebenso deutlich drückt sich das Verhältnis, wenn wir von den schwachen und unsicheren und deshalb nicht gut verwertbaren (aber doch im gleichen Sinne sprechenden) Resultaten absehen, in dem Anteil der negativen Reaktionen aus. Er beträgt dort etwas über die Hälfte, hier, bei den Normalen, $^9/_{10}$ sämtlicher Fälle. *Die Haut der Ekzematiker ist also gegenüber der Einwirkung der verwendeten ekzematogenen Reize 7mal so empfindlich als die Haut des* Gesunden. Das Verhältnis ist kleiner als das von *Jaeger* in der ersten, viel kleineren Serie gefundene (10fache), aber immerhin noch so groß und auffällig, daß darin unbedingt eine wesentliche und charakteristische Tatsache zum Ausdruck kommen muß. Wir müssen ja a priori annehmen, und diese Annahme wird durch Ergebnis dieser Arbeit bestätigt, daß die Zahl der möglichen und selbst diejenige der wirklich realisierten stofflichen Reize, die bei der unendlich variablen individuellen Einstellung der Haut Ekzem hervorrufen können, eine unbegrenzt große ist (man denke z. B. nur an die ekzematogene Wirkung beliebiger, synthetisch dargestellter, neuer chemischer Produkte). Die Auswahl, die wir unter diesen ekzematogenen Substanzen getroffen haben, ist eine rein willkürliche und betrifft eine, im Vergleich zu der Gesamtsumme, verschwindend kleine Zahl. Es ist daher im Grunde erstaunlich, daß der Prozentsatz der positiv reagierenden Fälle ein verhältnismäßig so großer (über $^1/_3$) ist. Darin liegt zweifellos ein Beweis für die Brauchbarkeit der Methode und für die Richtigkeit der gefundenen Tatsache. Diese Tatsache an sich, eben der Unterschied in der Empfindlichkeit, erscheint mir unwiderleglich und als Fundament für die weitere Diskussion wichtig, während ich der zahlenmäßigen Größe der Differenz, die ja ganz gewiß je nach dem Umfang und der Art des untersuchten Materials und der verwendeten Test-

---

für die Bedeutung endogener Faktoren in der Pathologie der Säuglingsekzeme sprechen. Doch bedarf es hierzu viel größerer Erfahrungen, als sich uns in unserem Material bot.

substanzen usw. großen Schwankungen unterworfen sein wird, zunächst kein allzu großes Gewicht beimessen möchte.

Gegen dieses Resultat läßt sich nur eines mit Recht einwenden: es stellt keine neue Erkenntnis, sondern nur die Bestätigung einer alten Erfahrung und gerade von den bedeutenden Ekzemforschern (von neueren z. B. *Brocq*, wenigstens für sein Eczéma vésiculeux vrai, ferner *Darier*, *Jadassohn*, *Pinkus*, *Feer*, *Lewandowsky*) geäußerten Ansicht dar[1]). Ja, bewußt oder unbewußt, hat sie sich jeder Praktiker zu eigen gemacht, der seinen Ekzempatienten die Beschäftigung mit „reizenden" Substanzen, die Reinigung der Haut mit Wasser und Seife usw. verbietet. Ich glaube aber doch, daß eine solche statistische, auf größeres Zahlenmaterial gegründete Feststellung, wie sie die vorliegende Tabelle enthält, gegenüber den persönlichen Eindrücken und Erfahrungen eine gewisse Bedeutung beanspruchen kann. Ich glaube ferner, daß uns die Verfolgung der Versuchsergebnisse im einzelnen gestatten wird, in die Pathogenese des Ekzems etwas tiefer einzudringen, als das bis heute geschehen ist.

Vorerst möchte ich noch einen weiteren, sehr naheliegenden Einwurf berühren. Man könnte sagen, daß in den von uns geprüften Fällen mindestens 2 heterogene Gruppen enthalten sind: das auf äußere Reize hin ausbrechende Ekzem, die Dermatitis artificialis und das eigentliche konstitutionelle, diathetische Ekzem, die Ekzematose. Das erste würde durch unsere positiv reagiernden, das letztere durch die negativen Fälle dargestellt. Damit wären wir glücklich wieder bei dem alten Dualismus angelangt, der sich seit *Rayer* und *Willan* 100 Jahre durch die Ekzemforschung hemmend und verwirrend hindurchzieht und den noch *Brocq* in seiner letzten Ekzemarbeit durch die Aufstellung seiner beiden Ekzemvarietäten des Eczéma vésiculeux vrai (mit exogener Ätiologie) und das Eczéma papulo-vésiculeux (mit endogener Ätiologie) festzuhalten versucht. Darauf muß ich im Anschluß an das in der *Jaeger*schen Mitteilung bereits Gesagte erwidern: Daß wir positive Reaktionen nicht nur bei der Dermatitis artificialis eccematosa, sondern ebenso häufig bei den Ekzemen gesehen haben, die, der üblichen Auffassung nach, unbedingt den sog. konstitutionellen Formen zuzurechnen waren. Andererseits fallen zahlreiche typische Gewerbeekzeme in die negative Rubrik. Außerdem möchte ich hier nochmals nachdrücklich betonen, daß nach meiner Ansicht diese Unterscheidung sich nur auf vorgefaßte Meinungen, nicht aber — trotz ihrer immer noch zahlreichen Verfechter — auf objektive Kriterien stützen kann. Weder klinische noch histologische Merkmale gestatten

[1]) Vgl. die Definition *Jadassohns* auf dem Pariser Kongreß „daß externe und in geringerem Maße auch interne Reize. Idiosynkrasien von mannigfaltigster Art, in der Ätiologie des Ekzems die wesentlichste Rolle spielen."

es, mit Sicherheit zu entscheiden, ob ein vorliegender Fall zur einen oder anderen Gruppe gehört. Wie wenig charakteristisch die objektiven, greifbaren Symptome der Ekzematose sind, geht am besten daraus hervor, daß sie sich beliebig experimentell erzeugen lassen. Das ist nicht nur auf der (gesunden) Haut der Ekzemkranken möglich, sondern sogar auf der Haut des völlig Normalen, der nie an einer Dermatose gelitten hat, sofern sie auf eine Substanz idiosynkrasisch eingestellt ist. Es ist dann ein leichtes, durch Variation in der Konzentration dieser Substanz und der Zahl und Aufeinanderfolge der Applikationen jede beliebige Form irgendeines Ekzemtypus artifiziell zu erzeugen. Damit fällt die Unterscheidung von ekzematöser Dermatitis und Ekzematose, soweit sie sich auf die Symptome in der Haut bezieht, grundsätzlich dahin.

Ich kehre nach dieser Abschweifung zur Interpretation der Zahlenresultate zurück.

Wir haben eine wichtige Eigenschaft der Ekzematikerhaut, ihre Überempfindlichkeit gegen gewisse äußere Reize kennengelernt. Daran schließt sich nun sofort eine Reihe von Fragen, nämlich: Besteht zwischen der konstatierten Überempfindlichkeit und dem spontanen Ekzemausbruch eine innere Beziehung? Wenn ja, welches sind die Ursachen und welches ist der biologische Mechanismus dieser Überempfindlichkeitsreaktion? Wie ist die bei 5% der Gesunden nachweisbare Reaktion zu deuten?

Für den unbefangenen Beobachter muß es selbstverständlich erscheinen, zwischen der experimentell konstatierten Überempfindlichkeit und dem spontanen Ekzem einen inneren Zusammenhang anzunehmen. Beide Prozesse decken sich klinisch und anatomisch in allen wesentlichen Punkten und die einfachste, nächste und einzig natürliche Erklärung dieses — gewiß nicht zufälligen — Zusammentreffens ist die, daß der Grund für das spontane Ekzem in nichts anderem als eben der, durch den Versuch nachgewiesenen, abnormen Reizbarkeit des Hautorganes zu erblicken ist. Wenn man dagegen einwenden wollte, daß beide Erscheinungen voneinander unabhängig und durch irgendeinen dritten Faktor — etwa die supponierte Stoffwechselstörung — bedingt seien, so wird das durch eine eindeutige experimentelle Tatsache widerlegt. Es gelingt nämlich auch bei einem völlig gesunden, d. h. anamnestisch und klinisch ekzemfreien Menschen, durch die Applikation einer für seine Haut als ekzematogener Reiz wirkenden Substanz ein typisches Ekzem zu erzeugen. Solche Versuche habe ich z. B. mit Erfolg bei normalen, d. h. nicht ekzemkranken Personen, bei welchen die experimentelle Durchprüfung das Bestehen einer Überempfindlichkeit gegen Formol, Jodoform, Primelblätter usw. ergeben hatte, ausgeführt. Hier liegen nun die Verhältnisse am einfachsten und

klarsten. Wir haben gar keinen Anlaß, nach irgendwelchen dunklen Störungen zu suchen, da es sich ja um (abgesehen von der speziellen cutanen Empfindlichkeit) durchaus normale Menschen, ohne irgendwelches Anzeichen einer Stoffwechselstörung handelt.

Zum Zustandekommen des Ekzems genügt also das Zusammentreffen und die gegenseitige Einwirkung zweier Faktoren: ekzematogener Reiz und darauf eingestelltes Hautorgan. Nebenbei erwähnt liegen für den aufmerksamen Beobachter, insofern er nicht in Vorurteilen befangen ist, sondern unbefangen naturwissenschaftlich beobachtet, auch bei vielen Fällen von anscheinend spontanen Ekzemen die Verhältnisse oft nicht komplizierter. Wer erinnert sich nicht an die Patienten, die lange Zeit hindurch als konstitutionelle chronische Ekzematiker ängstlich Diät halten und Arsen schlucken mußten, bis schließlich in einem Augenblick der Erleuchtung der Schuldige in einer Primelpflanze oder in einer terpentinhaltigen Malpalette erkannt wurde, und nach seiner Entfernung auf einen Schlag die „Diathese" behoben war. Ein weiteres sehr eindrückliches Beispiel bildet das von *Pinkus* zitierte Naphthalinekzem.

Nach dem Gesagten scheint mir die Berechtigung des Satzes kaum angefochten werden zu können, daß die absichtlich erzeugte Ekzemreaktion und das spontane Ekzem biologisch als gleichwertige Prozesse aufgefaßt werden müssen. Sie sind beide der Ausdruck des Geschehens, das sich in der überempfindlichen Haut abspielt, wenn sie von einem adäquaten ekzematogenen Reiz getroffen wird.

Es ist selbstverständlich, daß nicht alle Ekzematiker auf eines der von uns geprüften Reagenzien positiv reagierten. A priori wären sogar weniger als die gefundenen 35% zu erwarten gewesen; denn es ist bis zu einem gewissen Grad ein Zufall, ob sich unter den geprüften Fällen von Ekzemen mehr oder weniger solche befinden, die gerade auf eine oder mehrere Testsubstanzen abgestimmt sind. Das ist auch der Grund, weshalb solche Stoffe gewählt wurden, die uns erfahrungsgemäß in der Ätiologie des Ekzems häufig begegnen. Und ebensowenig bedeutet der relativ große Prozentsatz (54%) negativer Resultate etwa, daß alle diese Fälle überhaupt keine cutane Überempfindlichkeit besitzen. Es muß vielmehr diese Tatsache dahin interpretiert werden, daß sich der für sie adäquate Reiz nicht unter den Versuchssubstanzen befindet.

Wie erklärt es sich aber, daß auch ein gewisser Teil normaler Versuchspersonen (in unserer Reihe ca. $5^1/_2$%) unter den gleichen Bedingungen positiv, d. h. mit einer deutlichen, oft sogar sehr intensiven ekzematösen Entzündung reagiert? Widerspricht das nicht der Interpretation, die eben gegeben wurde? Das ist, meiner Ansicht nach, nun durchaus nicht der Fall. Ich glaube vielmehr, daß gerade dieses Resultat zur Klärung des ganzen Problems viel beiträgt.

Zunächst ist einmal die Tatsache an sich interessant, daß die Haut völlig gesunder und normaler Personen auf gewisse, an sich nicht reizende und für die große Mehrzahl der Menschen in der gewählten Konzentration indifferente Stoffe, mit einer charakteristischen, nicht selten sehr heftigen ekzematösen Reaktion antwortet.

Solche individuelle, unter Umständen auch familiäre Reaktionen, die aus dem Rahmen der artgebundenen Reaktionen herausfallen, bezeichnet man bekanntlich von alters her als Idiosynkrasien und ich möchte zunächst diese Bezeichnung, weil sie nichts über das Wesen präjudiziert, hier beibehalten. Diese Idiosynkrasien spielen in keinem Gebiete der Medizin eine so große Rolle als gerade in der Dermatologie und hier ganz speziell bei den Arzneiexanthemen. Sie sind mehrfach in früherer und besonders auch wieder in der letzten Zeit das Objekt eingehender Studien (ich erinnere vor allem an die schönen Arbeiten von *Jadassohn*, an die Untersuchungen von *Apolant*, *Lewin*, *Bloch* und ganz besonders an die eingehende Darstellung von *Doerr*) gewesen, verdienen aber nach meiner Überzeugung noch viel mehr Aufmerksamkeit und Forscherarbeit, als ihnen bisher zuteil geworden ist[1]).

[1]) Ganz besonders eingehend und schon sehr früh, sowie auch neuerdings wieder bei der Analyse eines Falles von Odolekzem, hat sich *Jadassohn* mit dem Problem der medikamentösen Idiosynkrasie beschäftigt und ihre allgemeinbiologische Bedeutung erfaßt. Er hat wohl als erster das Charakteristische dieser eigenartigen Reaktionen erkannt und definiert und auf die Bedeutung hingewiesen, die dabei der Art und Quantität der zugeführten Substanzen, der Applikationsweise (cutan, stomachal, subcutan usw.) und dem Angriffspunkt der Noxe zukommt. Vor allem aber hat *Jadassohn* schon in seinen frühesten Publikationen (1896), also lange vor *Wolff-Eisner*, *Bruck* und *Doerr* auf die auffallenden *Analogien* zwischen den idiosynkrasischen und den *Immunitätsprozessen* aufmerksam gemacht (Steigerung resp. Abnahme der Sensibilität bei wiederholter Applikation usw.). Ich zitiere hier den im 5. deutschen Dermatologenkongreß erwähnten Fall von Hg-Idiosynkrasie, der nach der Einnahme von 0,03 Hg oxydulat. tannic. ein universelles Exanthem bekam, von dem nur die Hautstellen verschont blieben, die schon vorher infolge externer Hg-Applikation (Kalomel und graues Pflaster) entzündet gewesen waren. *Jadassohn* spricht hier direkt von „lokaler Immunität". Noch eingehender sind diese Verhältnisse in den „Toxicodermien" (Dtsch. Klinik 1902) berücksichtigt. Allerdings beziehen sich diese Ausführungen *Jadassohns* ganz vorwiegend auf die, meist durch interne Verabreichung bedingten, *Arzneidermatosen* im engeren Sinne und es wird, was ja in der Art der gestellten Aufgabe lag, das eigentliche Ekzem nur gelegentlich (so in den Toxicodermien das „Gewerbeekzem") in den Kreis der Untersuchungen gezogen. (Erst in dem Aufsatz über das Odolekzem geht *Jadassohn* näher auf dieses Thema ein.) An der prinzipiellen Bedeutung dieser Anschauung ändert das aber nichts, denn die Beziehungen zwischen Arzneidermatose und Ekzem sind, wie sich zeigen wird und wie *Jadassohn* auch neuerdings wieder nachdrücklich betont, viel enger, als man meist annimmt. Ihr gemeinsames Bindeglied, das „Idiosynkrasische" der Reaktion ist geradezu der Hebel, an dem jeder rationelle Erklärungsversuch ansetzen muß.

Anmerkung bei der Korrektur: Leider lagen bei der Abfassung dieses Referates nur kurze Auszüge des *Jadassohn*schen Vortrages über Odolekzem vor. Die aus-

Unsere Untersuchungen zeigen zunächst, daß solche cutane als ekzematöse Entzündungen sich manifestierende Idiosynkrasien bei Gesunden überraschend häufig angetroffen werden. Nicht weniger als 5 von Hundert haben bei Anwendung von 8 Reagenzien in dieser Weise reagiert. Es ist klar, daß bei Vermehrung der Reagenzien die Zahl der positiven Fälle noch weiter wachsen würde. Das Faktum ist an sich interessant. Es zeigt uns, wie wenig damit ausgesagt ist, wenn wir ein Organ — in diesem Falle die Haut — auf Grund klinischer, anamnestischer und histologischer Daten als gesund, als „normal" erklären. In ihren Reaktionen können solche Organe — und was für das einzelne Organ zutrifft, gilt erst recht für ihre Gesamtheit, den Organismus — trotz der anatomisch-klinischen Gleichheit und Norm sich grundverschieden verhalten. Diese individuelle, vielleicht auch gruppenweise Verschiedenheit ist nur auf funktionellem Wege festzustellen. Daß derartigen individuellen Reaktionen für das pathologische Geschehen überhaupt eine kaum zu überschätzende Wichtigkeit zukommt, brauche ich nicht zu betonen. Es ist ganz klar, daß die ekzematöse Reaktion, von der hier die Rede ist, nur einen dem experimentellen Studium besonders gut zugänglichen Spezialfall bildet. Ähnliche Erscheinungen müssen ohne Zweifel bei allen möglichen Krankheitszuständen, auch bei solchen infektiöser Natur, im Spiele sein und ihre Berücksichtigung wäre gewiß geeignet, manche dunkle Punkte der Pathologie aufzuklären. Als ganz besonders bemerkenswert wäre noch hervorzuheben, daß in den Fällen, von denen hier die Rede ist, nur die Haut funktionell abnorm, d. h. idiosynkrasisch ist, während alle übrigen Organe und die Konstitution als Ganzes keine pathologischen Züge aufweist. (Wenigstens sind solche mit den uns zugänglichen Untersuchungsmethoden nicht zu eruieren.) Solche Zustände können im Laufe des Lebens allmählich (durch häufigen Kontakt) oder plötzlich erworben, sie können aber auch hereditär übertragen werden. Für alle diese Eventualitäten finden sich vielfach Belege in der Literatur (vgl. *Jadassohn* und *Doerr*) und auch mein Material enthält Fälle der einen wie der anderen Kategorie. Eine angeborene Überempfindlichkeit tritt besonders dann eklatant zutage, wenn eine neue synthetisch

---

führliche, bedeutende und gedankenreiche Abhandlung selber („Bemerkungen zur Sensibilisierung und Desensibilisierung bei den Ekzemen im Anschluß an einen Fall von Odolekzem", Klin. Wochenschr. 1923, S. 1680) konnte daher hier nicht mehr in dem Maße verarbeitet werden, wie sie es nach Inhalt und Bedeutung verdient. Ich möchte aber eindrücklich auf sie verweisen. Ihre Kenntnis ist für den weiteren Ausbau der modernen Ekzemlehre unentbehrlich. Inhaltlich deckt sie sich vielfach — und gerade in den Hauptpunkten — mit den vorliegenden Ausführungen. Anderseits bringt sie auch sehr wesentliche Ergänzungen. Vor allem geht auch aus ihr hervor — was schon oben betont ist — wie früh schon *J.* das Charakteristische der ekzematösen Reaktion erkannt hat.

hergestellte, vorher nicht existierende chemische Substanz schon bei der ersten Berührung ein Ekzem auslöst, wie ich das einige Male beobachten konnte. Die Verhältnisse der Vererbung dieser Erscheinungen erfordern dringend ein eingehendes Studium auf Grund der Durchprüfung ganzer Familien. Erst dann werden wir die Gesetze kennenlernen, nach denen diese Übertragung erfolgt. Bezüglich der inneren Eiweiß- und Arzneiidiosynkrasien liegen hier bereits Untersuchungen, besonders amerikanischer Autoren, vor (vgl. *Doerr*) und haben interessante Ergebnisse (Vererbung nach *Mendel*schem Typus) erbracht. Es liegt aber auf der Hand, daß sich für solche Forschungen die hier in Frage stehenden Formen, die ekzematösen Dermatitiden, die mit leicht dosierbaren, von den Resorptionsverhältnissen viel weniger abhängigen äußeren Applikationen und quantitativ abschätzbaren Hautreaktionen arbeiten, viel besser eignen als die eigentlichen Arzneiexantheme mit Einschluß der Urticaria. Es handelt sich hier also um individuelle Konstitutionsanomalien, die meist nur ein Organ, in diesem Falle die Haut, betreffen. Das ist ein Moment, dessen Wichtigkeit zuerst *Jadassohn* erkannt und schon vor langer Zeit ausgesprochen hat. In der modernen Konstitutionspathologie wird dieser Tatsache, soviel ich sehe, viel zu wenig Rechnung getragen. Wir haben hier experimentell hervorgerufene Krankheitszustände vor uns — und die Überlegung läßt sich ohne weiteres auch auf das spontane Ekzem übertragen —, die auf der funktionellen Konstitutionsanomalie eines einzigen Organes beruhen. Und diese Anomalie kann sowohl keimplasmatisch übertragen, als Mutation entstanden, als auch während des Lebens durch den ständigen Kontakt mit dem funktionellen Reiz oder infolge einer plötzlich einsetzenden Umstimmung erworben sein.

Die eigentliche Bedeutung der positiven Reaktion der Normalpersonen für die Ekzemlehre liegt nun, wie aus dem eben Gesagten hervorgeht, darin, daß diese Klasse nichts anderes darstellt als die latenten Ekzematiker. Die Bereitschaft zum Ekzem ist bei ihnen potentiell vorhanden. Es bedarf nur der durch den Zufall (z. B. die berufliche Tätigkeit) oder absichtlich (im Experiment) geschaffenen intimen Berührung mit dem für den speziellen Fall adäquaten Reiz, damit das Ekzem manifest wird.

Diese Auffassung erscheint mir als die gegebene und sie läßt sich leicht durch Beispiele belegen. Wir haben im Verlaufe unserer Untersuchungen, z. B. bei einigen ganz gesunden Medizinern, Primel- und Formol-Idiosynkrasien entdeckt und auf ihrer Haut (in 2 Fällen sogar durch Injektion von Urotropin) typische Ekzeme erzeugen können. Nun ist doch wohl kein Zweifel möglich, daß z. B. ein solcher primelüberempfindlicher Mediziner, wenn er statt des Berufs des Arztes den des Gärtners gewählt hätte und dabei in häufige Berührung mit Primeln gekommen wäre, als ein mit chronisch rezidivierendem Ekzem

Behafteter vor uns stehen würde und — bei zufälliger Unkenntnis der speziellen Ätiologie — wahrscheinlich in die Kategorie der „diathetischen konstitutionellen" Ekzematiker eingereiht worden wäre.

Die bisherigen Untersuchungen führen aber mit Notwendigkeit dazu, das ganze Ekzem als einen solchen idiosynkrasischen Prozeß aufzufassen, der jedesmal dann in Erscheinung tritt, wenn die Konstellation — ekzematogener Reiz und darauf eingestelltes Organ — vorhanden ist. Diese Auffassung des Ekzembegriffes deckt sich ganz, oder doch wenigstens in ihrem Kern, mit derjenigen einer Anzahl älterer und moderner Autoren (*Lewandowsky*, *Pinkus*, *Jadassohn*, *Feer*, *Darier* u. a.). Von den meisten älteren Theorien unterscheidet sie sich in 2 Punkten:

1. Die Prädisposition, die eine Grundbedingung für das Zustandekommen des Ekzems ist, wird nicht in einer mehr oder minder mystischen, undefinierbaren „Diathese" gesucht, sondern in die Haut selber, speziell in ihre idiosynkrasische Umstimmung (Allergie), verlegt.

2. Es ist unmöglich, von einer allgemeinen, irgendwie wohlcharakterisierten Ekzemursache, z. B. einem Mikroorganismus, zu sprechen und absolut aussichtslos nach ihr zu fahnden, sei es in der Außenwelt, in der Haut selber oder im Stoffwechsel. Die Zahl der Ekzemursachen ist vielmehr unendlich groß, ihre Art unendlich mannigfaltig, physikalischer, chemischer, bakterieller Natur usw. (wobei manche Stoffe infolge der besonderen gegebenen Affinität der menschlichen Haut allerdings viel häufiger und regelmäßiger die Rolle eines ekzematogenen Reizes spielen können als andere)[1]. Das Ekzem ist, wie die Urticaria, die Nephritis, die Lebercirrhose und so manche andere Krankheit, ein Krankheitsbegriff, dessen nosologische Individualität und Abgrenzung von anderen pathologischen Zuständen nicht auf einer *ätiologisch* einheitlichen Basis (wie z. B. die Infektionskrankheiten), sondern auf dem *anatomischen Sitz* der Reaktion (dem Angriffspunkt der Noxe) und den daraus sich ergebenden klinischen und histologischen Veränderungen beruht. Das hat schon *Brocq* mit genialer Intuition erkannt und als „réaction cutanée" der „entité morbide" entgegengestellt.

Diese Definition, so sehr sie den Erscheinungen des Ekzems Rechnung trägt, bedeutet jedoch noch keine restlose Lösung des Problems der

[1]) Es ist daher auch erklärlich und eigentlich selbstverständlich, daß alle seit *Unna* gemachten Versuche, einen spezifischen lebenden Erreger des Ekzems nachzuweisen, vergeblich sein mußten. Dagegen ist es sehr wohl möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß unter den zahlreichen Ekzemursachen pathogene und saprophytische Mikroorganismen resp. ihre Toxine (oder ihr Eiweiß) von ätiologischer Bedeutung sind, insofern eine entsprechende Hautallergie vorhanden ist. Daß das der Fall sein kann, darauf deuten, neben ältern Untersuchungen, besonders auch die neuesten von *Rajka* hin (Herdreaktion nach Applikation von Vaccinen aus pyogenen Mikroorganismen).

Pathogenese des Ekzems. Denn sie läßt uns im unklaren sowohl über die Art und Herkunft der Reizstoffe, die das spontane Ekzem auslösen, als auch über das Wesen und den Mechanismus der Idiosynkrasie selber.

Beschäftigen wir uns zunächst mit der *Natur und Herkunft der ekzematogenen Reize.* Ich brauche nach dem bereits Vorgebrachten nicht nochmals zu betonen, welch große Bedeutung ich den von außen her kommenden, nur so oft verkannten oder nicht erkennbaren Ekzemursachen beimesse. Aber ich kann auf Grund meiner Erfahrungen nicht ganz so weit gehen wie *Pinkus* (mit dessen Auffassung ich sonst weitgehend übereinstimme), der sozusagen nur solche Ursachen gelten läßt („Das Ekzem stellt sich als Reaktion auf Reize ein, die von außen an oder in den Körper gelangen.“) Auch seine Frage: „Warum heilt denn das Ekzem im Krankenhaus so sicher und schnell?“ habe ich mir leider in so kategorischer Form noch nicht stellen können. Immerhin erscheint es mir höchst charakteristisch für den Umschwung in den Ekzemtheorien, daß wir heute glauben, wenigstens die Frage stellen zu müssen: Gibt es überhaupt ein Ekzem aus innerer Ursache? Eine frühere Zeit würde über eine so überflüssige Frage mitleidig die Achseln gezuckt haben. Tatsächlich hat aber bis vor kurzem ein exakter Beweis dafür, daß überhaupt ein endogenes Ekzem existiert, d. h. daß ein solches durch hämatogenen Transport ekzematogener Stoffe in die empfängliche Haut (analog medikamentösen, autotoxischen oder infektiösen Exanthemen) entstehen kann, gefehlt. Noch viel weniger war der Versuch gemacht worden, nachzuweisen, daß ein Körper, von dem man annehmen konnte, daß er dem physiologischen oder pathologischen intermediären Stoffwechsel angehöre, auf dem Zirkulationswege in der Haut ein Ekzem zu erzeugen imstande sei. Die Entstehung des Ekzems auf der Grundlage der Diathese erschien eben durch klinische Daten so über allen Zweifel erhaben, daß man sich einen derartigen Nachweis als überflüssig ersparen zu können glaubte. Heute wissen wir, daß gerade hier das kritische Moment der Diathesenlehre liegt, das um so schwerer ins Gewicht fällt, als alle Versuche, Störungen des Stoffwechsels bei Ekzematikern herauszufinden, vollständig gescheitert sind.

Erst in neuerer Zeit ist diese Lücke, wenigstens in einer Hinsicht, ausgefüllt worden, indem es mir gelungen ist, bei 2 Versuchspersonen klinisch und histologisch typische Ekzeme experimentell auf hämatogenem Wege zu erzeugen, bei einem jodüberempfindlichen Fall durch Injektion von Jodnatrium, bei einem formolüberempfindlichen durch intravenöse Urotropineinspritzungen[1]).

---

[1]) Beobachtungen über das Auftreten von Ekzem nach internem Jodgebrauch, sowie nach As, Borsäure und Borax werden — allerdings ohne nähere Angaben — von *Jadassohn* erwähnt. Sonst erfährt dieses Thema in der Literatur merkwürdigerweise keine Beachtung.

Diesen beiden ersten Fällen schließen sich noch einige weitere an, die ich hier wegen der Wichtigkeit des Gegenstandes einzeln anführen möchte.

1. Fall von *F. Widal, Abrami* und *Joltrain*:

34jähriger Apotheker: Regelmäßiges Auftreten eines akuten Gesichtsekzems nach dem Kontakt mit Emetin, dabei wurde nach und nach die Inkubation bis zum Eintreten des Ekzems kürzer, die Entzündung bei jedem neuen Anfall stärker (Zunahme der Empfindlichkeit). Cutireaktion mit Emetin hat schon nach $^1/_4$ Stunde eine intensive lokale, anfangs erythematöse Eruption zur Folge, während Ipecacuanha und Cephaelin unwirksam sind. Die Überempfindlichkeit ist also eine spezifische. Nach der subcutanen Injektion von Emetin (1 mg) lokale, erythema-vesiculöse Entzündung, Aufflackern der früher entzündet gewesenen Stellen (Herdreaktion!), Auftreten eines Gesichtsekzems, deutliche hämoklasische Krise. Desensibilisation durch Injektion steigender Dosen von Emetin bis zum Negativwerden der Cutireaktion und völligem Verschwinden der Überempfindlichkeit.

2. Eigener Fall (publ. von *Jaeger*):

36jähriger Mann mit Jodidiosynkrasie (Applikation von Jodtinktur, *Lugol*sche Lösung und Jodkalilösung rufen eine lokale ekzematöse Reaktion hervor). Innerliche Darreichung von JK (im ganzen 8 g) ist von einer ausgedehnten erythemato-vesiculösen Eruption, klinisch und histologisch vom Typus des Ekzems, gefolgt. Zugleich Herdreaktion (Aufflammen der Entzündung an den Stellen, wo früher cutan Jod appliziert worden war).

3. Eigener Fall (ibid.):

Bei einem Terpentin-überempfindlichen Patienten nach der 7. intramuskulären Injektion Auftreten eines typischen Ekzemherdes, an einer von der Injektionsstelle entfernten Hautregion.

4. Eigener Fall (unpubliziert):

25jähriger Mediziner, nie krank, speziell noch *nie hautleidend*. Die experimentell vorgenommene Prüfung deckt eine hochgradige, ganz spezifische Formolüberempfindlichkeit auf. Selbst ganz verdünnte Formollösungen rufen, auf die Haut appliziert, ein klinisch und histologisch typisches Ekzem hervor. Häufig wiederholte, intravenöse Urotropininjektionen führen schließlich zu einem akuten, hochgradig pruriginösen Ekzem, das hauptsächlich an den Genitalien, Penis und Scrotum und ihrer Umgebung, in geringem Grade auch an den Armen lokalisiert ist und sich gegen die Therapie als sehr hartnäckig erweist. Typische Herdreaktion der alten cutanen Applikationsstellen. Keine Spur einer Desensibilisation zu erreichen.

5. Eigener Fall (unpubliziert):

14jähriger Knabe. Litt als Kind an Hautausschlägen (Milchschorf), die auch späterhin einige Male rezidivierten. In den letzten 5 Wochen

juckender Hautausschlag an den Beinen (Ekzem). Vor einem halben Jahr Urticaria. Seit 8 Jahren leidet der Patient ferner an Asthma bronchiale. Früher etwa 1—2 typische Anfälle im Monat; sie nahmen besonders zu beim Aufenthalt im Pferdestall und Heuschober, überhaupt bei reichlichem Staub, so daß er den Beruf eines Landwirtes, den er erlernen wollte, wieder aufgeben mußte. Beim Eintritt in die Klinik besteht ein disseminiertes, nicht sehr stark ausgeprägtes, papulovesiculöses Ekzem am Stamm und im Gesicht, ebenso, aber viel intensiver und nässend, an den Unterschenkeln. Unter Salbenbehandlung heilt der Hautausschlag.

Nun werden auf gesunder Haut die Ekzemproben angestellt. Ihr Ergebnis ist:

Arnica	= 0	Sublimat	= 0
Chinin	= V	Leukoplast	= 2
Jodoform	= 0	Terpentin	= 2
Formol	= 0	Primula	= 2

Es besteht also neben einer schwächeren Überempfindlichkeit gegen Terpentin, Pflaster und Primel eine ausgesprochene Chininidiosynkrasie (akutestes, juckendes Ekzem) selbst bei Applikatiion von sehr verdünnter Lösung. Es werden dann weiterhin zu verschiedenen Malen und an diversen Stellen verschiedene Chininderivate (resp. ihre Chlorhydrate) geprüft. Das Ergebnis ist folgendes:

1. Chinin 1%: V (Beginn der Reaktion schon nach wenigen Stunden).
2. Chinidin, dem Chinin stereoisomer, 1%: V (Beginn der Reaktion später).
3. Cinchonin: II—III.
4. Cinchonidin (stereoisomer zu 3): III (nach 24 Stunden, V (nach 48 Stunden).
5. Optochin: II (nach 24 Stunden), IV (nach 48 Stunden).
6. Chinolin: I—II (nach 24 Stunden), III (nach 48 Stunden).
7. Pyridin: 0.

Sämtliche untersuchten, dem Chinin chemisch nahestehenden Körper bewirken also ebenfalls eine Reaktion, wenn auch zum Teil etwas schwächer und vor allem langsamer. Von den beiden am Aufbau des Chininmoleküls beteiligten Ringkernen, dem Chinolin und dem Pyridin erwies sich der erstere deutlich als positiv, wenn auch schwächer als das Chinin selber, der letztere als komplett negativ.

Wirkung auf die Schleimhaut:

Conjunctiva: Einträufelung von 1prom. Chinin. chlor. macht deutlich lokale Reizung.

Nasenschleimhaut: Es wird ein mit 1proz. Chininlösung getränkter Tampon in die Nasenhöhle eingeführt und 1 Stunde darin gelassen. Nach 1 Stunde erfolgt ein typischer Anfall von Asthma, der sich in

den folgenden 6 Stunden zur vollen Höhe entwickelt und erst in ca. 48 Stunden abklingt (Ausdehnung der Lungen, erschwertes Exspirium, hochgradige Dyspnöe, zäher Auswurf, 8% Eosinophile). Dabei Schwellung der Nasenschleimhaut, akutes Ekzem der unteren Gesichtshälfte (wo die Haut mit dem herausfließenden chininhaltigen Nasensekret in Berührung gekommen war).

Chinin, intern gegeben (bis zu 0,1 g), macht keine Erscheinungen.

Subcutane Chinininjektionen:

18. I.: $^1/_{10}$ mg: keine Reaktion.

19. I.: 1 mg: keine Reaktion.

22. I.: 10 mg: Akute Schwellung der Gesichtshaut mit Knötcheneruption. Ca. 10 Stunden nach der Injektion typischer Asthmaanfall.

23. I.: Der Asthmaanfall dauert an und ist noch viel intensiver geworden (exspiratorische Dyspnöe, Lungen maximal erweitert: Giemen und Pfeifen, Herzdämpfung klein). Auf der vorher normalen Haut hat sich ein ausgedehntes, fast universelles, größtenteils perakutes Ekzem eingestellt. Fast das ganze Gesicht ist hochgradig gerötet und entzündet, entstellt, die Haut mit zahllosen Knötchen und Bläschen besetzt, die zum Teil bereits konfluiert und geplatzt sind. Am Stamm massenhaft disseminierte Knötchen, ebenso an Nates und Oberschenkel; unter dem Knie nässende Flächen. An den oberen Extremitäten ebenfalls akute papulo-vesiculöse Ekzemeruptionen. Weitaus am stärksten entzündet (infiltrierte, erhabene, hochrote, nässende Plaques) sind die Stellen, an welchen früher cutane Chininproben gemacht worden waren (kenntlich an ihrer viereckigen, dem Chinin-getränkten Läppchen entsprechenden Form). Es besteht also eine ausgesprochene *Herdreaktion*. Eosinophilie (11%).

24. I.: Asthmaanfall vorbei. Die Hauterscheinungen sind in ganz auffallender Weise zurückgegangen. Keine neuen Herde mehr. Im Gesicht dicke Krusten.

26. I.: Haut fast vollständig abgeblaßt, stellenweise noch Schuppen und Krusten.

1. II.: Cutane Chininproben fallen etwas schwächer aus als früher (*partielle Desensibilisation*).

Wir verfügen also im ganzen bis jetzt über 7 Fälle, in welchen es gelungen ist, ein Ekzem auf hämatogenem Wege experimentell zu erzeugen[1]).

[1]) Hier wären ferner die Salvarsanexantheme zu erwähnen. Es besteht für mich kein Zweifel, daß ein Teil der sog. *Salvarsandermatitiden* nichts anderes darstellen als *hämatogene*, bei bestehender Hautidiosynkrasie durch Salvarsan hervorgerufene *Ekzeme*, die den durch das Experiment erzeugten gleichzusetzen sind. Solche Fälle reagieren nach meinen Erfahrungen oft auch auf die cutane Applikation von Salvarsan mit einem typischen Ekzem.

Anmerkung bei der Korrektur: Über ein Chininekzem nach interner Chininanwendung berichtet ferner neuerdings *Jadassohn* (Odolekzem in Klin. W.)

Neben den mitgeteilten positiven Versuchsergebnissen habe ich auch eine ganze Anzahl negativer zu verzeichnen. Das ist nicht verwunderlich. Es kann an den Konzentrations- und Mengenverhältnissen (man bedenke, welch geringe Quantitäten der resorbierten Substanz unverändert in die Haut gelangen), am Abbau oder an der Bindung der injizierten Stoffe innerhalb des Organismus u. a. liegen. Wahrscheinlich ist aber auch die Art der Applikation oft für das Fehlschlagen verantwortlich. Es spricht vieles dafür, daß die Haut an und für sich nicht leicht (vielleicht nur unter speziellen, uns noch unbekannten Bedingungen) auf hämatogen zugeführte Stoffe mit einem Ekzem antworten kann und dafür viel häufiger mit einer anderen Form der Entzündung, dem Arzneiexanthem, reagiert (möglicherweise werden in solchen Fällen die in die Haut gelangten geringen Mengen der einverleibten Substanz bereits in der Cutis abgefangen und fixiert und erreichen die Epidermis gar nicht oder in ungenügender Quantität). Dafür würden die Fälle sprechen, in denen interne Verabreichung derselben Substanz, die äußerlich appliziert ein Ekzem zur Folge hat, Eruptionen vom Typus der Urticaria oder des polymorphen Erythems hervorruft. Davon wird später noch zu reden sein.

Daß es bei bestehender Formolüberempfindlichkeit, auch wenn sie sehr hochgradig ist, nur ausnahmsweise gelingt, durch Urotropin-, Helmithol- usw. Injektionen ein hämatogenes Ekzem hervorzurufen, läßt sich aus dem Umstand erklären, daß die H-Ionenkonzentration innerhalb des Organismus einer Formolabspaltung (die ja hier auch noch Gegenstand der Kontroverse ist) nicht günstig ist. Dafür würde folgende Beobachtung sprechen: in einem Falle gelang die Erzeugung des Ekzems nur dann, wenn das betreffende Glied (Arm) gestaut wurde. Durch die Co_2-Stauung wird aber bekanntlich der Säuregrad des Gewebes erhöht. Auch bei Terpentin-überempfindlichen Menschen gelang es nur ganz ausnahmsweise, mit Injektionen (intramuskulär) ein Ekzem zu provozieren.

Es ist ohne weiteres klar, daß die angeführten Versuche nur einen Anfang bedeuten. Erst wenn man über eine viel größere experimentelle Erfahrung verfügt, wird man in der Lage sein, allgemeine Gesetzmäßigkeiten festzustellen.

---

und zwar trat dieses Ekzem an der Stelle auf, die 4 Jahre vorher nach äußerlicher Chininapplikation in gleicher Weise erkrankt war (also Herdreaktion). — Ich selber habe seither noch einen weiteren Fall hochgradigen, fast universellen Chininekzems, hervorgerufen durch die Injektion von Chin. med. beobachten können. Bemerkenswert in diesem Fall war, daß alle Versuche, humorale Antikörper nachzuweisen, fehlschlugen sowie, daß sich aus der anfänglich streng spezifischen Chininidiosynkrasie, im Verlauf immer wiederholter Chininreizungen (cutan und subcutan) ein ganz gewöhnliches chronisches Ekzem mit Ansprechbarkeit auf alle möglichen „banalen" Reize entwickelte (s. über diesen Punkt weiter unten).

Die prinzipielle Bedeutung dieser Experimente für die Ekzemlehre liegt aber jetzt schon auf der Hand. Sie zeigen, daß eine ekzematöse Hautentzündung auf hämatogenem Wege zustande kommen kann, und liefern damit zum ersten Male einen experimentellen Beweis für die *Möglichkeit* der Existenz eines endogenen Ekzems. Aber sie beweisen, strikte genommen, noch keineswegs zwingend, daß auch spontane Ekzeme auf dieselbe Art zustande kommen, daß also eine Ekzemkrankheit, eine Ekzematose, aus innerer Ursache existiert, bei der Stoffwechselprodukte oder Derivate der Nahrung die Rolle des ekzematogenen Reizes spielen, und noch viel weniger geben sie uns Anhaltspunkte dafür, ein wie großer Teil der Gesamtheit der Ekzeme in dieser Art entsteht.

Der direkte Beweis für diese Art der Entstehung ist außerordentlich schwierig, vielleicht unmöglich zu führen. Es ist aussichtslos, etwa aus dem Blute solcher vermutlich endogener Ekzemkranken die Noxe rein darstellen zu wollen. Wir haben einstweilen keine Vorstellung darüber, in welche Klasse von Körpern die vermuteten Substanzen gehören, und sicherlich kann es sich dabei nur um ganz minimale Mengen handeln. Man denke nur an die beiden oben mitgeteilten Fälle von hämatogenem Emetin- und Chininekzem. Die Quantitäten, die dort zur Provokation des Ekzems ausreichten, sind so gering (0,001 resp. 0,01 g für den ganzen Körper!), daß ihr Nachweis im Blut absolut unmöglich gewesen wäre, trotzdem wir in diesen beiden Fällen die Natur der injizierten Substanz kannten. Wir stoßen uns hier wieder an der Tatsache, daß die biologische Reaktion an Feinheit jede Reaktion in vitro weit hinter sich läßt.

Man könnte daran denken, diese biologische Reaktion selber zum Nachweis zu benutzen, indem man das Serum solcher Ekzemkranker oder einen daraus hergestellten Extrakt als Reagens benutzt und seine ekzematogene Wirkung durch (cutane oder intracutane) Applikation auf die Haut anderer Ekzemkranker oder Gesunder prüft (also analog der Prüfung mit exogenen Stoffen vorgeht). Das haben wir getan, aber bis jetzt stets mit negativem Resultat.

Schließlich wäre es schon ein Fortschritt, wenn es gelänge nachzuweisen, daß überhaupt Stoffe, welche im normalen oder pathologischen Stoffhaushalt eine Rolle spielen (z. B. Harnsäure, Milchsäure, Adrenalin usw.), in ähnlicher Weise, wie wir das vom Terpentin, Chinin, Jodoform usw. gesehen haben, ein idiosynkrasisches Ekzem auslösen können; d. h. wir müssen der Haut Gesunder und Ekzemkranker, statt körperfremder, körpereigene Stoffe applizieren und feststellen, ob und wo gegen diese Idiosynkrasien existieren. Das ist eine durchaus gangbare Methode, die uns der Lösung des Problems doch wenigstens näherbringen kann. Mit solchen Unter-

suchungen haben wir begonnen und auch bereits einige positive Resultate erzielt[1]).

Auf alle Fälle berechtigen uns die bisherigen negativen Ergebnisse nicht zu einer Ablehnung der Möglichkeit des endogenen Ekzems. Ich halte es im Gegenteil für sicher, daß ein solches existiert. Die experimentelle Basis für diese Annahme erblicke ich in den oben mitgeteilten positiven Versuchen; denn es ist nicht einzusehen, weshalb es nicht ebensogut Hautidiosynkrasien auf Substanzen geben soll, welche im Körper entstanden sind, da die Zahl der körperfremden, ekzematogen wirkenden Stoffe Legion ist. Allerdings müssen wir uns endgültig von der Vorstellung frei machen, daß irgendeine bestimmte Stoffwechselstörung oder *ein* endogen entstandener Stoff für diese Ekzemform charakteristisch oder gar pathognomonisch sein könne. Der Satz, daß keine Substanz schlechtweg und prinzipiell als ekzematogen aufzufassen ist, daß vielmehr stets erst die Kombination ekzematogene Substanz und darauf abgestimmte (idiosynkrasische) Haut zum aktiven Ekzemprozeß führt, muß natürlich für das hypothetische endogene Spontanekzem ebenso gelten wie für das Ekzem aus äußeren Ursachen. Von diesem Standpunkt aus ist es auch erklärlich, daß alle Bemühungen, das Ekzem als eine mehr oder minder scharf umschriebene Stoffwechselkrankheit zu begründen, bisher vergeblich waren und das auch in Zukunft so bleiben werden.

An dieser Stelle muß noch der Versuche gedacht werden, denen die Auffassung des Ekzems als einer alimentären Intoxikation zugrunde liegt. Ich meine damit nicht die sehr alte, auf den therapeutischen Effekt der verschiedenen „régimes" sich stützende Lehre von der Entstehung der uns beschäftigenden Dermatose durch vorwiegende Fleischnahrung, sondern die moderne Theorie, die in dem Ekzem eine anaphylaktoide Reaktion der Haut auf Bestandteile der Nahrung sieht. Die Auffassung und fast der ganze Ausbau dieser Lehre ist ganz vorzugsweise das Werk amerikanischer Autoren (vgl. Literaturverzeichnis). Die Quintessenz dieser Theorie besagt, daß das Ekzem eine individuelle Überempfindlichkeitsreaktion der Haut gegen bestimmte, in den einzelnen Fällen natürlich sehr verschiedene, einfachere oder komplizierte Nahrungsbestandteile darstellt. Es wird also auch hier eine Idiosynkrasie der Haut als Conditio sine qua non vorausgesetzt.

---

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur*: Soweit die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen ein Urteil gestatten, scheinen cutane Idiosynkrasien auf Produkte des intermediären Stoffwechsels wesentlich seltener zu sein als solche auf die oben verwendeten Substanzen aus der Außenwelt. Das ist teleologisch sehr begreiflich, da sonst fast jeder Mensch ein Ekzem haben müßte. Aber es spricht doch auch wieder gegen eine große Bedeutung intermediärer Stoffwechselvorgänge für die Entstehung der Ekzeme.

Dadurch nähert sich diese Auffassung sehr der hier vertretenen. Sie unterscheidet sich von ihr dadurch, daß sie die exogen-cutanen Ekzemursachen fast vollständig vernachlässigt und nur alimentäre Stoffe [fast ausschließlich Eiweißarten[1])] als ekzematogene Reize gelten läßt, während wir solche Nährstoffe viel eher für die Entstehung der Urticaria als des Ekzems verantwortlich machen. Die alimentäre Ekzemtheorie stützt sich, soweit ich das aus der betreffenden Literatur sehe, auf zweierlei Beweise, auf die positiven Hautreaktionen (*Pirquet* oder intracutan) mit den schuldigen Nahrungsbestandteilen und auf die Diagnose ex juvantibus (Verschwinden des Ekzems nach Weglassen der schädlichen Stoffe oder allmähliche Desensibilisation durch Injektion steigender Mengen des Antigens). Die Widersprüche in der Literatur sind aber, besonders was den zweiten Punkt angeht, sehr erheblich, so daß es einstweilen zum mindesten schwierig ist, sich ein Urteil über den Wert dieser Methode zu bilden. Auch die Angaben über die Hautreaktion schwanken bei den einzelnen Autoren sehr (vgl. *Fox*, *Ramirez*, *Blackfan*, *Hazen* u. a.). Dazu kommt, daß in keinem einzigen der zahlreichen Fälle die Hautreaktion — wie in unseren Versuchen — eine ekzematöse war; es handelt sich vielmehr stets um banale Entzündungen wie bei einer Tuberkulin- oder Trichophytinreaktion. Zur Probe werden teilweise mehr oder minder „reine" Stoffe, meist Eiweißkörper, teils Gemische, wie Milch, verwendet; im letzteren Falle ist der Entscheid, was eigentlich die Reaktion auslöst, nicht möglich. *Eigentlich exakte und beweisende, den unserigen analoge Experimente, welche darin bestehen müßten, daß jede Zufuhr des als schädlich befundenen Nahrungsantigens von einem Ekzemausbruch gefolgt würde, finde ich in keiner der mir bekannten Arbeiten*[2]). Man erhält so den Eindruck einer etwas vagen und ganz sicherlich viel zu sehr verallgemeinernden Theorie, die noch sehr der experimentellen und klinischen Bearbeitung bedarf. An und für sich steht aber der Annahme, daß es auch Hautidiosynkrasien gegen Nahrungsantigene geben kann, so gut wie gegen Medikamente wie Jod und Chinin, und daß solche Idiosynkrasien sich in gewissen Fällen (der Literatur nach wohl besonders bei Säuglingen und kleinen Kindern) als Ekzem manifestieren

[1]) Der Charakter des Ekzems als eines anaphylaktischen Prozesses kommt dabei — eben da es sich um artfremde Eiweiße als Antigen handelt — natürlich noch reiner zum Ausdruck als bei der Idiosynkrasie auf einfacher gebaute chemische Stoffe.

[2]) Einen sehr demonstrativen Fall von *Mehlekzem* finde ich dagegen in der französischen Literatur (*Grenet* et *Clément* 1923): 63jähr. Frau, seit 40 Jahren an hartnäckigem, nicht heilbarem Ekzem leidend. Intradermoreaktion mit Mehl positiv. Nach Genuß von 100 g Brot hämoklasische Krise. Durch Desensibilisation (subcutane Injektion von Mehlemulsionen) völlige Heilung. Brot wird nun anstandslos ertragen.

können, keinerlei Bedenken prinzipieller Natur gegenüber. Die Frage ist nur: Lassen sie sich exakt nachweisen und in einem wie großen Prozentsatz der Ekzeme[1]).

Aus praktischen wie theoretischen Gründen erscheint mir eine erneute und umfassende experimentelle Durcharbeitung dieses ganzen Fragekomplexes — Ekzem als Ausdruck einer Nahrungseiweißanaphylaxie — als dringlich und wichtig[2]).

Wir haben uns bis jetzt des Wortes Idiosynkrasie bedient, einfach um den Tatbestand zu bezeichnen, der in der individuellen Reaktion einer Haut auf irgendeinen von außen oder innen kommenden Reizstoff liegt. Wenn wir die Pathogenese des Ekzems verstehen wollen, so werden wir versuchen müssen, diesen Begriff und die biologischen Vorgänge, die ihm zugrunde liegen, besser zu definieren und zu erklären. Wir werden ferner auseinandersetzen müssen, warum sich die Idiosynkrasie in unserem Falle als Ekzem, in anderen Fällen als urticarielles oder polymorphes Exanthem (Arzneidermatose im engeren Sinn) oder überhaupt an anderen Organen als der Haut manifestiert.

Jadassohn hat bekanntlich die Idiosynkrasie als qualitativ geänderte Reaktion auf einen Stoff, der für Normale indifferent ist, der einfach quantitativen Steigerung der Empfindlichkeit gegenübergestellt. Das bleibt zu Recht bestehen, wenn auch *Bloch* am Beispiele der Jodoformidiosynkrasie zeigen konnte, daß selbst bei dieser so exquisit „qualitativen", scheinbar rein individuell gebundenen Reaktion quantitative Verhältnisse (die Empfindlichkeit der normalen Haut auf die Methylgruppe) nicht vernachlässigt werden dürfen. (Die prinzipielle Möglichkeit von derartigen Übergängen betont übrigens schon *Jadassohn.*) An dieser Definition tritt ein hauptsächliches Moment der Idiosynkrasie, ihr Charakter als individual-, nicht artspezifische Erscheinung, deutlich zutage.

Es ist das große Verdienst von *Doerr*, in seinen ausgezeichneten Untersuchungen über Idiosynkrasie, auf die ich hier nachdrücklich verweise, betont zu haben, daß ein weiteres mindestens ebenso wichtiges Charakteristicum der Idiosynkrasie darin zu erblicken ist, „daß die Idiosynkrasiker nicht nur quantitativ anders als normale Individuen,

---

[1]) Bezüglich dieser amerikanischen Angaben verweise ich ausdrücklich auf die — mir erst nach der Drucklegung zugegangene — Arbeit von *Noeggerath* und *Reichle* (Über nichtbakterielle und nichtarzneiliche Überempfindlichkeiten bei Kinderkrankheiten. Monatsschr. f. Kinderheilkunde. **24**. H. 4/5), in der sich ebenfalls eine Kritik der viel zu weit gehenden Schlußfolgerungen und Verallgemeinerung der Cutanproben mit Nahrungsstoffen usw. findet.

[2]) Neben dem exogenen und hämatogenen (enterogenen resp. alimentären und metabolischen) Ekzem müßten wir theoretisch eigentlich noch ein *dermatogenes* postulieren, bei dem der ekzematogene Stoff in der Haut selber gebildet wird. Mangels tatsächlicher Unterlagen erübrigt es sich aber, darauf einzugehen.

sondern auf verschiedene Stoffe untereinander gleich reagieren". Und an anderer Stelle (Die Anaphylaxieforschung, S. 80): „Wir konstatieren somit de facto bei den Idiosynkrasien die gleiche Abhängigkeit der Reaktion vom reagierenden Organismus und die gleiche Unabhängigkeit von den besonderen Eigenschaften des die Reaktion auslösenden Stoffes wie bei der Anaphylaxie." *Doerr* sieht in diesem Umstand den Schlüssel zur Lösung des ganzen Problems und diese Lösung ist ihm die Auffassung der Idiosynkrasie als eines anaphylaktischen Vorganges. Die Idiosynkrasie würde durch eine solche Vorstellung, wenn auch nicht im eigentlichen Sinne des Wortes erklärt, so doch infolge ihrer Einordnung in einen besser bekannten Vorgang, unserem Verständnis nähergebracht.

Um die Bedeutung dieser Theorie für die Ekzempathogenese zu verstehen, kehre ich zunächst zu weiteren Ergebnissen unserer Untersuchungen über das Ekzem zurück[1]).

Tabelle II.
Monovalente (spezifische) und polyvalente (unspezifische) Reaktion.

40 Normale.	*108 Ekzematiker.*
A. Polyvalente Reaktion: 10:25 % (auf mehr als 1 Testsubstanz)	*57 : 53 %*
B. Monovalente Reaktion: 30:75 % (auf eine einzige Substanz)	*51 : 47 %*
Darunter auf:	
1. Arnica: 1 (III)	1 (IV)
2. Chinin: 1 (IV)	1 (V)
3. Formol: 6 (2 × II, 2 × II — III, 1 × III, 1 × V)	6 (2 × II, 3 × II, 1 × IV)
4. Jodoform: 1 (IV)	1 (II — III)
5. Terpentin: 12 (1 × II, 4 × II – III, 4 × III, 1 × III – IV, 2 × V)	23 (6 × II, 3 × II – III, 6 × III, 6 × IV, 2 × V)
6. Quecksilber: 1 (III — IV)	3 (2 × IV, 1 × V)
7. Leukoplast: 3 (2 × II × III, 1 × V)	4 (1 × II – III, 2 × III, 1 × IV)
8. Primula: 5 (3 × III × IV, 1 × IV, 1 × V)	8 (3 × II – III, 1 × IV, 2 × IV – V, 2 × V)
9. Diverse: —	4 (Styrylbromid IV – V) (Chrom III) (Jod IV) (Resorcin III)

Wenn man die von uns untersuchten Fälle nach dem Gesichtspunkt der Beziehungen zwischen ekzematogenem Agens und reagierendem Individuum gruppiert, so ergibt sich folgendes:

Es erweisen sich von den 40 positiv reagierenden *Normalmenschen* $30 = {}^3/_4$ als *monovalent*, d. h. als empfindlich nur für eine einzige der

[1]) *Doerr* selber geht in seiner Abhandlung auf die ekzematöse Reaktion — also auf das eigentliche Thema der vorliegenden Untersuchung — kaum ein. Für die prinzipielle Betrachtung, die hier in Frage steht, ist das aber zunächst nicht von Belang.

von uns verwendeten Testsubstanzen, während $^1/_4$ auf mehrere (2—7) reagieren, also als *polyvalent* zu bezeichnen sind. Anders ist das entsprechende Verhältnis bei den *Ekzematikern*. Hier reagieren von 108 Patienten 57 polyvalent und 51 monovalent, d. h. je ungefähr *die Hälfte*.

Ich komme auf die Deutung dieses Verhältnisses, speziell des Unterschiedes zwischen Normalen und Ekzemkranken für die Ekzemlehre nachher noch zu sprechen und befasse mich zunächst bloß mit den *monovalenten* Reaktionen.

Es ist klar, daß für eine Betrachtung der Idiosynkrasie als anaphylaktischer Vorgang nur diese Fälle in Betracht kommen. Wir kennen zwar in der Immunbiologie und Serologie zur Genüge Beispiele von Gruppenreaktionen und es ist ohne weiteres zuzugeben, daß unter unsern polyvalenten Fällen infolge der chemischen Verwandtschaft der Testsubstanzen manche zu diesen gehören mögen und also eigentlich den monovalenten zugerechnet werden müssen. (Näheres darüber s. weiter unten). Aber es steht wohl andererseits außer Zweifel, daß die große Mehrzahl der polyvalenten Reaktionen nicht unter den Begriff der anaphylaktischen und überhaupt nicht unter den einer spezifisch bedingten Reaktion fallen können; denn zu diesem Begriff gehört wenigstens bis zu einem gewissen Grade die Bedingung der spezifischen Beziehung von Antigen-Antikörper. Wenn ein Organ, wie in unserm Fall die Haut, aber auf alle möglichen, unter sich grundverschiedenen Reize (z. B. auf alle 8 von uns verwendeten Testsubstanzen und womöglich außerdem noch auf die allerbanalsten Dinge wie Seife, Wasser und mechanische Irritation usw.) mit Ekzem reagiert, so können wir eine solche Reaktion unmöglich mehr als eine im strengen Sinne des Wortes idiosynkrasische oder gar anaphylaktische bezeichnen[1]).

Welches sind nun die Momente, die für die anaphylaktische Natur der idiosynkrasischen Reaktion angeführt werden können?

Soweit diejenige Gruppe der idiosynkrasischen Erscheinungen, die sich nicht als Ekzem, sondern als urticarielle oder polymorph-exsudative Dermatosen (Arzneiexantheme im engeren Sinne) als Asthma usw. manifestieren, in Frage kommen, finden sich die Argumente pro und contra in der erschöpfenden Darstellung von *Doerr* vereinigt. Ich entnehme daraus nur das, was für unsere spezielle Fragestellung (die *Doerr* kaum berücksichtigt) — ist das Ekzem ein anaphylaktischer Vorgang? — von Wichtigkeit ist.

Als anaphylaktisch hat man seit den ersten bahnbrechenden Forschungen von *Richet, Arthus, Smith, Pirquet* usw. bekanntlich die-

[1]) Vgl. hierzu *Doerr* (l. c. S. 939): „Die Anaphylaxie muß durch einen *spezifischen ganz bestimmten Stoff ausgelöst werden*, weil ja jeder Antikörper nur mit seinem eigenen Antigen reagieren kann.“

jenigen biologischen Reaktionsvorgänge aufgefaßt, die im Organismus durch die parenterale Einverleibung von artfremden Eiweißkörpern ausgelöst werden. Damit ein experimentell erzeugter oder spontaner pathologischer Prozeß als anaphylaktisch angesprochen werden durfte, mußten mindestens folgende „klassische" Bedingungen erfüllt sein: Das Antigen muß eiweißartiger Natur sein, die Überempfindlichkeit muß sich passiv mit dem Serum übertragen lassen (d. h. das Serum enthält freie Antikörper), es muß eine Anti-Anaphylaxie erzeugt werden können, und es muß sich schließlich die Anaphylaxie mit dem Antigen bei jedem beliebigen Individuum einer zur Anaphylaxie geeigneten Spezies, d. h. unabhängig von individuellen Sonderbedingungen (also eigentlich nicht idiosynkrasisch, d. h. individualspezifisch, sondern innerhalb der ganzen Art, d. h. höchstens rassenspezifisch) reproduzieren lassen. Es wird immer ein großes Verdienst von *Bruck* und *Wolff-Eisner* bleiben, daß sie als erste die Bedeutung der Anaphylaxie für die Entstehung gewisser Dermatosen (speziell der Urticaria) erkannt und demonstriert haben. Aber die weitere Verfolgung dieser Idee und vor allem ihre Ausdehnung auf das ganze Gebiet der Arzneiidiosynkrasien hat zunächst nicht die erhofften Früchte gebracht, indem die obengenannten Postulate nach den Angaben der meisten Autoren, die sich mit dieser Frage befaßt haben, im Stiche ließen. Ohne mich hier auf Einzelheiten (vgl. darüber besonders *Doerr*, dann *Streuß*, *Bayer*) einzulassen, möchte ich nur erwähnen, daß es mir selber in zahlreichen Fällen, in denen ich die passive Übertragung von (arzneilichen) Idiosynkrasien unter strenger Einhaltung der Bedingungen versucht habe (u. a. auch in dem oben angeführten, anscheinend besonders günstig liegenden Falle von Chininüberempfindlichkeit) ein solcher Nachweis nie gelungen ist. Ich verzichte daher auch auf eine ausführliche Mitteilung der Protokolle.

Daß die Arzneidermatosen auslösenden Antigene fast durchweg nicht eiweißartiger Natur sind, ist unbestreitbar und die Hypothese, daß erst ihre Verbindung mit dem Eiweiß innerhalb des Organismus als Antigen wirkt, ist trotz der schönen Versuche von *Landsteiner* im konkreten Fall eine durch keine bestimmten Daten bewiesene Fiktion. Von den passiven Übertragungsversuchen gibt auch *Doerr* zu, „daß sie fast stets eindeutig erfolglos gewesen seien" und „daß einige ältere und neuere Angaben, selbst wenn sie jeder Kritik standhalten würden, nicht ausschlaggebend wären", ferner: „Bei den Idiosynkrasien gelingt das Experiment (d. h. die passive Übertragung der Überempfindlichkeit) so selten, daß man auch den positiven Ergebnissen mit Skepsis begegnet."

Wenn dieser Autor trotzdem zu dem Schlusse kommt, daß zwischen der echten Anaphylaxie und der Idiosynkrasie zum mindesten eine

Verwandtschaft angenommen werden müsse, so beruht diese Ansicht einerseits auf einer Umbildung der ursprünglichen Anaphylaxietheorie selber, andererseits auf einer großen Reihe neuer experimenteller und klinischer Tatsachen. Ich führe einige der wichtigsten Punkte hier an.

Der anaphylaktische Schock wird nicht mehr als humoraler, sondern (wie ich das für die Idiosynkrasie schon vor längerer Zeit gezeigt habe) als histiogener, cellulärer Prozeß aufgefaßt. Nicht das Zusammentreffen von Antigen und freiem Antikörper im Blut (und die daraus resultierende Bildung eines „Anaphylaktogens") ist das Primäre und den Krankheitserscheinungen zugrunde Liegende, sondern „die Reaktion zwischen zellständigem Antikörper mit dem korrespondierenden, von außen zugeführten Antigen". Die Zellen werden dadurch gereizt und der Reizeffekt, resp. seine Folgen für den Gesamtorganismus stellen den Schock dar. Der Reizerfolg, d. h. also die klinischen Erscheinungen des anaphylaktischen, resp. überhaupt des idiosynkrasischen Vorganges, hängt nicht von der Reizqualität (Art des Reizes), sondern vom Sitz der Reaktion, mit andern Worten von der Lokalisierung der „sessilen Receptoren", der Art und Beschaffenheit der gereizten Zellen ab. Das erklärt uns die den echten Anaphylaxien und der Idiosynkrasie gemeinsame, anscheinend sehr merkwürdige Tatsache, daß nämlich die allerverschiedensten Antigene dieselben Symptome auslösen, d. h. dasselbe Krankheitsbild verursachen können, während ein und dasselbe Agens, z. B. Jod, bei verschiedenen Individuen ganz divergente Krankheiten, die keinerlei Ähnlichkeit miteinander haben, hervorbringt. Nicht die Beschaffenheit des ätiologischen Faktors, das antigene Agens, sondern der Umstand, welches Organ (oder welche Organe) im speziellen Fall spezifisch auf das Antigen abgestimmt, „sensibilisiert" ist, fällt für die Art der anaphylaktischen Reaktion — klinisch gesprochen also für das Krankheitsbild — entscheidend ins Gewicht. Dadurch erst werden uns sonst unerklärliche klinische Erfahrungen verständlich: z. B. ein und derselbe Eiweißkörper verursacht bei dem einen Menschen ein Asthma, beim anderen eine Urticaria, beim dritten eine Diarrhöe: die Einnahme von Jod kann sowohl Ekzeme als polymorphe, bullöse, nodöse Dermatosen, Schleimhautkatarrhe oder Asthma zur Folge haben, morphologisch identische Arzneiexantheme werden durch Substanzen hervorgerufen, die nicht die geringste chemische Ähnlichkeit miteinander haben, usw. Ganz besonders hat sich *Widal* mit der Bedeutung des Terrains für die Symptomatologie und das Auftreten der idiosynkrasischen und anaphylaktischen Prozesse auseinandergesetzt und diese Tatsache mit instruktiven Krankengeschichten belegt (s. besonders die Arbeit: Anaphylaxie et Idiosynkrasie), vgl. ferner hierzu die Ausführungen von *Ravant* und *Spillmann*.

Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß diese moderne celluläre Auffassung der Anaphylaxie eine Menge von Schwierigkeiten, die früher die Einordnung der chemischen Idiosynkrasie unter diesen Begriff gehemmt haben, aus dem Wege geräumt hat und tatsächlich manches bisher Unerklärliche unserem Verständnis viel näherbringt. Allerdings muß ich hinzufügen, daß das eben nur möglich war durch eine viel weitere und daher auch viel weniger scharf definierte Fassung des Anaphylaxiebegriffes, der nun im Grunde genommen nur noch aus zwei Gliedern, Antigen und darauf abgestimmte Zelle, besteht[1]).

Historisch betrachtet liegt die Sache so: Nachdem die vielfachen Versuche, bei den Arzneiidiosynkrasien alle die Postulate (der passiven Übertragbarkeit usw.) zu erfüllen, die ursprünglich für die Annahme einer Anaphylaxie unerläßlich schienen, fehlgeschlagen haben, wird

[1]) Für diese Erweiterung zitiere ich *Doerr* 1913 (Handbuch Kolle-Wassermann, 2. Aufl., II, S. 975). Dort heißt es nämlich: „Unter anaphylaktischen Antigenen versteht man Substanzen, welche — wenn sie unverändert ins Blut gelangen — den Organismus spezifisch überempfindlich machen — aktive Anaphylaxie — und die Produktion von echten Antikörpern auslösen, mit deren Hilfe es gelingt, den überempfindlichen Zustand vom vorbehandelten auf das normale Tier zu übertragen (passive Anaphylaxie). Überblickt man die bisher gesammelten Erfahrungen, so ergibt sich die Tatsache, daß alle völlig sichergestellten Anaphylaktogene in Substanzen vorkommen, welche natives pflanzliches oder tierisches Eiweiß enthalten; sämtlichen kommt das Merkmal der Antigenfunktion und der damit eng verknüpften Spezifität auch in anderer Hinsicht zu, indem sie Agglutinine, Präcipitine, Cytolysine, komplementablenkende Amboceptoren oder mehrere der genannten Antikörper spezifisch zu erzeugen vermögen." Man vergleiche damit z. B., was derselbe in seinem Vortrag „Die Idiosynkrasien" (Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 939) sagt, wo er (obgleich von den obengenannten Requisiten der echten Anaphylaxie bei der Arzneiidiosynkrasie eigentlich nur die Spezifität vorhanden ist) zum Schlusse kommt: „Ob man diese Komponente (die an den reizempfindlichen Zellen sitzende, mit dem Antigen reagierende Gruppe) in einzelnen Fällen, z. B. bei Eiweißidiosynkrasien, als echten Antikörper betrachten darf, ob sie bei andern Formen, z. B. bei Arzneiidiosynkrasien, vom Typus der wahren Antikörper abweicht, ob und unter welchen Bedingungen sie sich von den Zellen loslösen und in die Körpersäfte als freies Reagin" (entsprechend den freien Antikörpern der Blutsera) übertreten kann, ob man sie endlich immer oder nur ausnahmsweise oder auch nie willkürlich erzeugen kann, das sind alles sekundäre Fragen, von deren Beantwortung die prinzipielle Auffassung der Idiosynkrasien in dem hier erörterten Sinn durchaus nicht in dem Maße abhängt, wie das *Coca* versichert. Allerdings existieren zwischen Anaphylaxie und Idiosynkrasie Differenzen, die aber nicht unüberbrückbar sind und durch effektive Übergänge in ihrer Bedeutung abgeschwächt werden."

Wenn *Widal*, *Abrami* und *Lermoyez*, um die Bedeutung des Terrains für beide Phänomene (Idiosynkrasie und Anaphylaxie) ins rechte Licht zu rücken, betonen: „Ne s'anaphylactise pas qui veut aux impondérables de la nature; il y faut une prédisposition morbide, tout comme il en faut une pour l'idiosyncrasie", so zeigen sie damit eben auch nur, daß für sie der klassische Begriff der Anaphylaxie keine Geltung mehr hat; denn bei ihm war diese individuelle krankhafte Disposition, das Idiosynkrasische., gerade ausgeschaltet.

nun der umgekehrte Weg eingeschlagen, um dennoch die enge Verwandtschaft beider Prozesse zu demonstrieren. Die ursprünglich humorale Theorie der Anaphylaxie weicht der cellulären Auffassung. Damit verlieren diese Postulate an ihrer grundsätzlichen Bedeutung und Strenge und die Brücke ist geschlagen. Es handelt sich dabei, darin muß ich *Doerr* durchaus beistimmen, nicht um rein gedankliche, sondern um eine in den experimentellen Ergebnissen begründete und diese erleuchtende Umbildung[1]).

Es gibt aber außerdem noch eine ganze Anzahl von bedeutsamen *klinischen* Tatsachen, die für eine Verwandtschaft zwischen Idiosynkrasie und echten anaphylaktischen und immunbiologischen Prozessen sprechen. Es sind das:

1. Das Vorhandensein einer Inkubation bei der ersten Applikation des Reizmittels und der Verkürzung dieser Inkubation bei wiederholter Applikation. Dann

2. die Möglichkeit der Desensibilisation durch die Injektion steigender Dosen des Antigens (besonders von amerikanischen Autoren und in Frankreich von *Widal* und seiner Schule durchgeführt);

3. die auffällig häufige Kombination der Arzneiüberempfindlichkeit mit klinischen Erscheinungen, die unzweifelhaft dem anaphylaktischen Symptomenkomplex angehören, Urticaria, Asthma usw. (vgl. *Widal* und *Ravaut*);

4. die Herdreaktion;

5. das Vorkommen der für Anaphylaxie charakteristischen Kolloidoklasie (*Widal* und seine Schule) bei Arzneiüberempfindlichkeit[2]).

Inwiefern lassen sich nun aber diese Erkenntnisse auf die Pathogenese des *Ekzems* anwenden?

Daß das Ekzem, wenigstens die monovalente Gruppe desselben, als eine idiosynkrasische Reaktion der Haut auf unter sich ganz differente, aber im Einzelfall spezifische Antigene (einfach chemische Körper,

---

[1]) Für die Auffassung des Ekzems als *echter Eiweißanaphylaxie* (auf Nahrungseiweiß), wie sie besonders *amerikanische* Autoren — am überzeugendsten wohl für gewisse Kinderekzeme — vertreten, bestehen natürlich alle diese Schwierigkeiten und überhaupt die Notwendigkeit einer Umbildung der Anaphylaxietheorie nicht. Doch ist es fraglich, ob diese Auffassung für einen größeren Teil der Ekzeme zutrifft (vgl. *Ramirez, Fox* usw.).

[2]) „Idiosyncrasie et anaphylaxie, apparaissant en résumé comme deux états intimement liés. Non seulement les troubles qu'ils engendrent offrent une similitude clinique si parfaite qu'il est souvent impossible au médecin de les différencier, mais ils semblent traduire, l'un et l'autre, au moins dans bien des cas, la même instabilité des colloïdes plasmatiques et c'est là la raison de leur association si fréquente" (Anaphylaxie et idiosyncrasie). Auf dem gleichen Boden wie *Widal Ravaut* und *Spillmann,* die besonders die Dermatitis artificialis (die sich aber, nach unserer Auffassung vom „eigentlichen" Ekzem prinzipiell nicht unterscheidet) als Teilerscheinung der Anaphylaxie und des choc colloïdal auffassen.

aber auch komplexe Verbindungen, Eiweißarten, Mikrobenbestandteile usw.) aufgefaßt werden muß, glaube ich gezeigt zu haben.

Lassen sich Momente anführen, die zugunsten der anaphylaktischen Natur (nach der modifizierten cellulären Theorie der Anaphylaxie) dieser ekzematösen Reaktion sprechen, und bedeutet das einen Gewinn für unsere Erkenntnis des Ekzemproblems?

Beide Fragen können meines Erachtens bejaht werden.

Wir treffen in der Tat auch in der Geschichte des Ekzems — und der experimentellen ekzematösen Reaktion — alle die Momente „anaphylaktoider" Natur wieder, die ich oben bereits für die allgemeine Arzneiidiosynkrasie angeführt habe, allerdings, wie ich zugeben muß, nur in einem Teil der Fälle und oft nur andeutungsweise ausgeprägt.

Die Kombination mit Asthma — und die ebenso wichtige mit Heufieber — findet sich schon in der alten, aber auch in der neueren (besonders angelsächsichen und französischen) Literatur ganz auffällig häufig [vgl. *Ramirez, Herman, Hazen*[1])]. Es würde sich meiner Ansicht nach sehr lohnen, einmal das gesamte Material aus der Literatur zusammenzustellen. Dabei wäre allerdings zu beachten, daß Asthma- und Heufieberkranke, auch wenn sie an Ekzem leiden, in der Regel nicht den Dermatologen, sondern den Internisten aufsuchen, und daß infolgedessen das Hautleiden (wie umgekehrt auch das Asthma) oft übersehen wird. Wer sich gewöhnt, bei jedem Fall von Ekzem nach Asthma und Heufieber in der Anamnese des Patienten und seiner Familie zu fahnden, wird von der relativen Häufigkeit der Koinzidenz überrascht sein.

Besonders suggestiv wirken in dieser Hinsicht natürlich Fälle wie die Chininidiosynkrasie, von der oben ausführlich berichtet wurde. Hier hat ein und dasselbe Antigen — Chinin — auf die Haut appliziert, ein lokales Ekzem, auf der Nasenschleimhaut akute Schwellung und einen asthmatischen Anfall, subcutan injiziert (0,01) eine Asthmaattacke, Eosinophilie und ein akutes, fast generalisiertes Ekzem mit deutlicher Herdreaktion an den alten Stellen erzeugt. Ich glaube, daß sich bei sorgsamer Prüfung geeigneter Fälle noch viel mehr derartige Zeugnisse sammeln ließen.

Als einen weiteren kasuistischen Beleg für die Verwandtschaft zwischen asthmatischen, anaphylaktoiden Zuständen und Ekzem führe ich folgenden Fall an:

Es handelt sich um einen 13jährigen Knaben, dessen Vater wegen Eccema ani, dessen Vetter (mütterlicherseits) wegen eines ausgedehnten

---

[1]) Für die Kombination Asthma (und Heufieber) mit Ekzem finden sich besonders in der amerikanischen Literatur zahlreiche Belege (vgl. z. B. *Ramirez*). Dabei steht hier die Auffassung beider als echter *Eiweiß-Anaphylaxie*, die Reaktion auf die „protein-tests" und die Desensibilisation durch die Zufuhr kleiner Eiweißmengen durchaus im Vordergrunde.

und sehr hartnäckigen Ekzems und Asthma bronchiale längere Zeit bei mir in Behandlung standen.

Der Patient selbst leidet an einem außerordentlich hartnäckigen, schweren und ausgedehnten Ekzem, das besonders an Gesicht, Hals, Nacken, Brustausschnitt und oberen Extremitäten lokalisiert ist, zeitweise sich aber auch bis auf die unteren Extremitäten ausdehnt. Das Ekzem trat zum ersten Male im Alter von 3 Monaten auf, zu einer Zeit, als das Kind noch von der Mutter gestillt wurde. Während der nächsten $1^1/_2$ Jahre war der Hautausschlag nicht wegzubringen, trotz aller therapeutischen Bemühungen. Seither ging es besser, aber doch nicht so gut, daß Patient längere Zeit frei blieb. Es traten vielmehr immer wieder von Zeit zu Zeit akute Schübe ein, ohne daß sich dafür bestimmte Ursachen eruieren ließen. Auch während der Zeit, da Patient in meiner Beobachtung steht, war die Haut nie normal. Neben alten infiltrierten und lichenifizierten chronischen Stellen schießen immer wieder akute Herde auf. Am stärksten befallen sind Gesicht, oberes Thoraxdrittel und Hände.

Im Alter von 8 Jahren hatte Patient die ersten Anfälle von Asthma bronchiale. Sie waren anfangs sehr heftig und langdauernd und blieben nur nach einem längeren Aufenthalt im Engadin aus. Seither verbringt Patient jedes Jahr einige Zeit im Gebirge und ist von eigentlichen Asthmaanfällen frei geblieben. Dagegen hat sich seit ca. 4 Jahren bei ihm Heufieber eingestellt, das jeden Sommer mit der Gramineenblüte bei ihm rezidiviert und unter den klassischen Symptomen verläuft. Außerdem zeigten sich aber in den letzten Jahren auch im Winter Heufieber resp. asthmaartige Anfälle (Conjunctivitis mit quälenden Tränen, Rhinitis mit profuser Sekretion, leichte Dyspnöe), und zwar jedesmal dann, wenn Patient in die Nähe von Pferden kam (zum ersten Male, als er während des Aufenthaltes im Engadin eine Schlittenfahrt machte, und auch später immer bei gleichen Gelegenheiten). Es handelt sich also um einen Fall von sog. Pferdeasthma, wie sie besonders von amerikanischen Autoren (*Ramirez*, *Boughton*, *de Besche* u. a.) studiert und beschrieben worden sind.

Die Prüfung der gesunden Rückenhaut unseres Patienten mit Chinin, Arnica, Sublimat, Formol, Jodoform, Terpentin, Primeln und Leukoplast ergab ein vollständig negatives Resultat. Hierauf legte ich dem Patienten auf die gesunde Haut zu zwei verschiedenen Malen einen auf Leinwandläppchen gestrichenen Brei von Hautschuppen eines Pferdes (durch Striegeln gewonnen) auf. Schon nach einigen Stunden stellte sich an diesen Stellen Jucken ein, das immer intensiver wurde. Bei der Entfernung des Läppchens nach 30 Stunden objektiv noch keine Veränderung. Nach 2—3 Tagen bildete sich ein akutes Ekzem aus, das noch nach 3 Wochen als papulöses, leicht lichenifiziertes,

klinisch absolut typisches Ekzem persistierte. Seine Ausdehnung und seine (viereckige) Form entsprachen genau der Größe des bestrichenen Leinwandläppchens.

Ein ähnlicher Fall (Asthma- und Ekzemattacke bei Berührung mit Pferden, sowie nach Genuß von Kalb- und Hühnerfleisch) findet sich bei *Hazen* (S. 648) erwähnt. — Kombination von Pferdeasthma und Ekzem ferner bei *MacCormac*.

Die *Inkubation, beschleunigte Reaktion* (im Sinne von *Pirquet*) und *Desensibilisation* sind Erscheinungen, die eng zusammen gehören. Die klinischen Erfahrungen sowohl bei den Arzneidermatosen als beim Ekzem, die diesen Begriffen zugrunde liegen, haben auch die älteren Kliniker und Praktiker schon sehr wohl gekannt und gut beschrieben (vgl. z. B. die diesbezüglichen Arbeiten von *Brocq* und *Jadassohn*)[1]. Was sich geändert hat, ist bloß die Interpretation der Beobachtung und damit die Etikette und dann auch das systematischere Aufsuchen solcher Phänomene. Die Sache selber steckt aber doch wohl schon hinter den alten, jedem Dermatologen bekannten Erscheinungen der allmählichen oder plötzlichen Manifestation einer Idiosynkrasie, der Angewöhnung an das auslösende Agens und ihres Gegenteiles, der mit jedem neuen Kontakt sich steigernden Empfindlichkeit.

Auf die Einzelangaben der neueren Literatur (vgl. *Jadassohn*, Odolekzem, amerikanische Arbeiten, hierher gehören auch die Beziehungen der „Proteintests" zum Ekzem, die Beobachtungen *Widals* und seiner Schule, *Gougerot* usw.) kann ich hier nicht näher eingehen. Bedeutsam — auch in praktisch-therapeutischer Hinsicht — sind vor allem die *spezifischen Desensibilisationsversuche*, die auch bei uns durchaus mehr Beachtung verdienten, als ihnen bisher zuteil geworden ist[2]). Sie sind, soviel ich sehe, bisher am systematischsten und mit den besten Resultaten bei der durch die Rhus-Arten verursachten Dermatitis durchgeführt worden. Sie können aber auch — wie der oben mitgeteilte Fall von Urotropin-Formolekzem zeigt — in das Gegenteil, gesteigerte Sensibilität, umschlagen.

---

[1]) Bezüglich Inkubation, Gewöhnung und Desensibilisierung vgl. besonders *Jadassohn* l. c. S. 1683 ff. Speziell über Desensibilisierung daselbst (S. 1736) verschiedene hier nicht erwähnte Beispiele.

[2]) Desensibilisationsphänomene sind uns viel geläufiger bei den Arzneidermatosen sensu strictiori. Sie werden hier auch in sehr vielen ältern Arbeiten (vor allem wieder bei *Jadassohn*) lange vor der „Anaphylaxieperiode" angeführt und besprochen. Auch ihre empirische Verwertung in der praktischen Therapie ist alt und vielfach gebräuchlich — ich erinnere nur an die Hg-Salvarsanbehandlung der Luetiker. Beim eigentlichen Ekzem, besonders bei dem exogenen, fehlen wohl systematisch durchgeführte Untersuchungen, vor allem wird uns hier durch die Praxis oft das Gegenteil — immer mehr sich steigernde *Hyper-* statt *Desensibilisation* demonstriert. *Offensichtlich ist aber die subcutane resp. intravenöse Zufuhr des Antigens viel geeigneter zur Erzielung einer Desensibilisation, und daran hat es bisher meist gefehlt* (Ausnahme siehe z. B. *Gougerot-Blamoutier*).

Alle diese Erscheinungen, die sich in ihrem Wesen so eng an die immunbiologischen Erfahrungen anschließen, treten nun ohne Zweifel bei experimentellen Reizversuchen noch sehr viel deutlicher zutage als in den klinischen Beobachtungen. Besonders eklatant — wenigstens in meinem Material — machen sie sich oft beim experimentellen Primelekzem bemerkbar.

Ich verfüge über eine ganze Anzahl von Beobachtungen, darunter sehr zuverlässige bei Medizinern, in denen das 24stündige Auflegen eines Primelblattes auf die gesunde Haut von Ekzematikern und Normalen zunächst überhaupt keine Reaktion auslöste. Erst nach einer „Inkubation" von 3—10 und sogar mehr Tagen, während welcher weder objektiv noch subjektiv an der behandelten Stelle irgendwelche Veränderungen zu konstatieren waren (wobei wenigstens in 2 Fällen eine tägliche Kontrolle stattfand), stellten sich die ersten pathologischen Erscheinungen ein. Sie bestehen regelmäßig in einer mehr oder minder akuten, sehr stark juckenden Dermatitis, klinisch und histologisch durchaus vom Charakter eines typischen papulo-vesiculösen Ekzems, und zunächst genau die Konturen des längst wieder entfernten Pflanzenblattes einhaltend. In der Folge nimmt der entzündliche Charakter des Ekzems noch zu. Es kann, sich selbst überlassen, viele Wochen andauern, in das Stadium des subchronischen und chronischen, evtl. lichenifizierten Ekzems übergehen, um schließlich spontan zu heilen. In einem Falle haben wir auch ein Überspringen des Ekzems auf Stellen, die anscheinend mit dem Blatt nicht in Berührung gekommen waren, beobachtet.

Was nun dieses experimentelle Primelekzem interessant macht, das sind die Beobachtungen (sie sind nicht regelmäßig zu konstatieren), welche zeigen, daß mit dem Überstehen der ersten Primeldermatitis etwas im Organismus vor sich gegangen sein muß. Bei der zweiten oder wiederholten Applikation der Primel (natürlich an einer von der ersten Applikation entfernten Stelle) erwies sich in einigen Fällen die Inkubation deutlich kürzer. Sie ging von 3—10 (in einem Fall sogar ca. 20) Tagen auf 24 Stunden zurück, die Reaktion erreichte ihre Acme rascher. Bei immer wiederholter Applikation haben wir noch ein weiteres Phänomen konstatieren können, nämlich das Wiederaufflammen der früheren, fast geheilten Lokalreaktion (also eine Herdreaktion). Alle diese Dinge, die ich hier nur vorläufig mitteile, bedürfen gewiß noch einer sehr genauen Revision und Durcharbeitung im einzelnen. Aber man wird doch jetzt schon den Eindruck kaum los, daß hier derselbe oder doch ein sehr ähnlicher biologischer Mechanismus im Spiele ist, wie bei echten immunbiologischen und anaphylaktischen Zuständen.

Die außerordentlich interessanten, ganz analogen Untersuchungen amerikanischer Autoren (*Warren*, *Brown*, *McNair*, *Strickler*, *Alderson*,

Sayer) mit den Blättern von *Rhus* und den daraus hergestellten Extrakten kann ich hier nur erwähnen, indem ich bezüglich der Einzelheiten auf die Originalliteratur verweise. Die Rhus-Toxicodendron-Dermatitis wird nach meiner Ansicht zu Unrecht als etwas vom Ekzem grundsätzlich Verschiedenes betrachtet. Die Unterschiede in der Reaktion sind nur quantitativer, nicht qualitativer Art und die experimentellen Ergebnisse sehr wohl für die Ekzemlehre, und zwar, wie die Primelversuche, für die immunbiologische (allergische) Natur der ekzematösen Reaktion zu verwerten (Sensibilisierung, Desensibilisierung usw.)[1]).

Die Auffassung des Ekzems als einer, mit der Anaphylaxie verwandten, idiosynkrasischen Erscheinung, ist nun ohne Zweifel geeignet, einige für diese Krankheit sehr wesentliche und charakteristische Eigentümlichkeiten besser plausibel zu machen, als das irgendeine andere Theorie vermag.

Sie erklärt uns das familiäre und hereditäre Vorkommen auf Grund der bekannten Vererbungsgesetze, ohne Zuhilfenahme einer besonders hypothetischen Diathese; denn auch bei den anderen, nicht ekzematösen Idiosynkrasien ist das Bestehen und die Rolle dieser Vererbungsgesetze, wie das besonders *Doerr* ausgeführt hat, vielfach durch direkte Familienforschung belegt. Wir müssen annehmen, daß auch diejenige Form der Idiosynkrasie, die sich als Ekzem manifestiert, sehr häufig mit dem Keimplasma übertragen wird und nur auf den äußeren Anstoß, auf den ekzematogenen Reiz wartet, um sich als ekzematöse Entzündung zu manifestieren.

Das sind die Fälle von angeborener Idiosynkrasie, bei denen schon der erste Anprall des Antigens die Ekzemattacke auslöst. In anderen Fällen ist die spezifische Überempfindlichkeit des Hautorganes nicht von vornherein vorhanden, sondern sie bildet sich erst durch den immer wiederholten Kontakt mit dem Antigen aus, oder tritt als brüsk einsetzende, durch irgendwelche äußere oder innere nicht spezifische Faktoren bedingte, Umstimmung des Hautorgans zutage (vgl. den bekannten Fall von *Galewsky*). Zweifellos ist hier noch ein weites und

---

[1]) Für die anaphylaktische resp. immunbiologische Natur der idiosynkrasischen ekzematösen Reaktion besonders beweisend wäre natürlich der Nachweis spezifischer Antikörper im Serum oder der passive Übertragungsversuch. Über einen solchen positiven Ausfall bei Hg-Überempfindlichkeit nach der Methode von *Prausnitz* und *Küster* (intradermale Applikation) berichtet *Biberstein* (zit. bei *Jadassohn* S. 1683). Mir selber ist, auch bei den intensivsten Jod- und Chininidiosynkrasien, weder der Übertragungsversuch (sowohl auf Meerschweinchen als — intradermal — auf den normalen Menschen) noch der Nachweis spezifischer Antikörper im Serum der Überempfindlichen (durch Komplementfixation) gelungen, auch nicht in der anfallsfreien Zeit und bei den Fällen, die auf hämatogene Zufuhr (von Chinin und Jod) mit Ekzem resp. Asthma reagierten.

interessantes Feld für klinische und experimentelle Beobachtungen vorhanden[1]).

Daß auf Grund dieser Theorie ferner eine Reihe von weiteren, aus der Ekzempathologie bekannten Erscheinungen, wie die Latenz bis zum ersten Auftreten der Krankheitserscheinungen, der allmähliche oder plötzliche Ausbruch eines Ekzems, nachdem der antigene Stoff vorher lange Zeit hindurch reaktionslos ertragen wurde, die gradweise Steigerung der Empfindlichkeit und das Gegenteil hiervon, die Angewöhnung u. a. viel von ihrem rätselhaften Wesen verlieren, indem sie sich in den Rahmen der allgemein-immunbiologischen Erfahrungen einordnen lassen, dürfte kaum zu bestreiten sein.

Vor allem aber, und darauf möchte ich großes Gewicht legen, wird es uns nun auch verständlich, warum es keine einheitliche und spezifische Ätiologie des Ekzems gibt und geben kann. Wie oben bereits an Hand der Darstellungen von *Doerr* ausgeführt wurde, ist für das spezielle Krankheitsbild einer anaphylaktischen Reaktion, wenigstens bis zu einem hohen Grade, nicht die Beschaffenheit des Antigens, sondern der Sitz der Reaktion, also der auf das Antigen abgestimmte (für das Antigen affine) Zellkomplex maßgebend. Sind es die Bronchialmuskeln, so manifestiert sich die Idiosynkrasie in Form des Asthmas, sind es die oberen Schleimhäute, so haben wir heufieberartige Erscheinungen, sind es die cutanen Gefäße, so kommt es zur Bildung von Arzneiexanthemen und urticariellen Symptomen, und ist schließlich die Epidermis der Sitz der überempfindlichen Zellen, so haben wir das Ekzem.

In der Regel ist nur *eines* dieser Gewebe der Sitz einer wahren Idiosynkrasie und das erklärt uns, weswegen der eine Patient nur an Ekzem, der andere an Asthma usw. leidet.

Es ist allerdings nicht ganz von der Hand zu weisen, daß auch, im Gegensatz zu dem eben Gesagten, die *Qualität* des Reizes eine Rolle spielt, indem sich z. B. gewisse Antigene überhaupt nur auf die Zellen eines bestimmten Gewebes einzustellen vermögen. Ferner ist gewiß auch die Art der Zufuhr des Antigens von Bedeutung. Daß unter all den genannten Krankheitszuständen das Ekzem weitaus das größte Kontingent stellt, kann daran liegen, daß hautaffine Antigene weit verbreitet sind. Aber doch wohl noch wichtiger ist der Umstand, daß hier infolge der exponierten Lage des Empfangorgans, der Kontakt zwischen dem Antigen und dem überempfindlichen Organ so außerordentlich viel häufiger und inniger stattfindet.

---

[1]) *Jadassohn* erwägt auch die Möglichkeit, daß diese angeborenen Idiosynkrasien nicht im eigentlichen Sinne angeboren, sondern sehr früh (evtl. placentar) durch unspezifische Sensibilisierung erworben sein könnten. Theoretisch ist das durchaus möglich, aber praktisch natürlich nie nachweisbar.

Wenn die Fälle von *monosymptomatischen* Idiosynkrasien (*nur* Ekzem, *nur* Arzneiexanthem usw. bei ein und demselben Patienten) weitaus die Mehrzahl bilden, so kommen doch auch *Kombinationen* verschiedener Krankheitsbilder gar nicht so selten vor und wie ich glaube, so häufig, daß sie nicht bloß auf Zufall beruhen können. Kombinationen von Arzneiexanthemen und Asthma oder Urticaria, *Quincke*schem Ödem und Asthma z. B. lassen sich in sehr großer Zahl aus der Literatur zusammenstellen (vgl. *Doerr*, *Widal*, *Roch* usw.), und zwar kann dabei ein und dieselbe Substanz bei demselben Patienten z. B. sowohl einen asthmatischen Anfall als Urticaria als auch Arzneiexanthem auslösen. Es können aber auch die haptophoren Gruppen auf verschiedene Glieder derselben Familie verteilt sein, so daß der eine Urticaria, der andere Asthma bekommt.

Kombinationen des Ekzems mit den anderen Formen sind wohl seltener; aber sie werden zweifellos beobachtet und würden es vielleicht noch viel häufiger sein, wenn man mehr darauf achten würde. Ich verweise nochmals auf die beiden oben mitgeteilten Fälle von Chinin- und Pferdeüberempfindlichkeit. In dem einen Fall hat ein und dieselbe Substanz, das Chinin, auf die Haut appliziert ein Ekzem, auf der Nasenschleimhaut einen Asthmaanfall, nach subcutaner Injektion ein universelles Ekzem und Asthma ausgelöst. In der Anamnese findet sich außerdem Urticaria. Im 2. Fall erzeugen die Hautschuppen eines Pferdes bei einem Asthmatiker im Kontakt mit der Haut ein Ekzem, im Kontakt mit der Schleimhaut heufieberartige Symptome[1]).

Manchmal ist die Art der Zufuhr des Antigens entscheidend für die Symptomatik. So ist es uns bis jetzt nicht gelungen, bei unseren Terpentin-überempfindlichen Patienten (bei welchen die cutane Applikation regelmäßig ein Ekzem erzeugte) durch intramuskuläre Terpentininjektion ein Ekzem hervorzurufen (eine Ausnahme bei *Jaeger*). Dagegen trat einige Male bei den injizierten Patienten Urticaria auf.

Über einen weiteren hierher gehörigen Fall sei hier, da er auch sonst ein gewisses Interesse bietet, kurz berichtet. Es handelt sich um einen 39jährigen gesunden Mann. Er suchte die Klinik auf wegen eines Arzneiexanthems. Dasselbe war schon mehrere Male nach dem Genuß von Chinawein immer in gleicher Weise aufgetreten. Es fanden sich beim Patienten am Stamm und im Gesicht, vor allem aber an den Extremitäten, ziemlich scharf begrenzte, 20 Cts.-, 5 Frs.-Stück große, teils lebhaft rote, teils mehr livide Flecke, meist von rundlicher

[1]) Von den hier genannten Kombinationen sind zu unterscheiden die Fälle (auf die *Jadassohn* in seinen „Toxicodermien“ spezieller eingeht), in welchen durch die verschiedene (cutane oder resorptive) Zufuhr eines Stoffes (Hg-Chinin, Jod usw.) ein und dasselbe Krankheitsbild, aber in quantitativ verschiedener Abstufung hervorgerufen wird.

Form und oft deutlich infiltriert, außerdem war das Gesicht anfangs diffus geschwollen. Die Epidermis über den frischeren infiltrierten Herden etwas gespannt, sonst aber unverändert, keine Knötchen oder Bläschen. Es handelte sich um ein typisches *Arzneiexanthem*, das sich durch sehr kleine Dosen Chinawein (einige Löffel) sehr leicht hervorrufen ließ.

Nach der Abheilung des Arzneiexanthems wurden nach der üblichen Methode die Ekzemproben auf der gesunden Haut angestellt, wobei sich Terpentin und Formol als völlig indifferent erwiesen; dagegen trat genau an der Stelle, wo eine 5 proz. Chininlösung während 24 Stunden appliziert worden war, ein akutes, entzündliches, papulo-vesiculöses *Ekzem* (Grad IV) auf. Hier ist also die *Art der Zufuhr des Antigens für den Ort der Haftung und damit für den Symptomenkomplex: Ekzem, resp. Arzneiexanthem ausschlaggebend.* Das hämatogen zugeführte Chinin wird in den cutanen Gefäßen abgefangen und erzeugt ein Arzneiexanthem, das cutan applizierte tritt zunächst in Kontakt mit der Epidermis und macht daher ein Ekzem. Der Unterschied kann allerdings auch durch die verschiedenen Konzentrationsverhältnisse erklärt werden. Es ist sehr wohl möglich, und ich halte es sogar für wahrscheinlich, daß in diesem Chininfall, ähnlich wie in dem oben mitgeteilten, auch ein hämatogenes Ekzem zu erzeugen gewesen wäre, wenn man Chinin in genügender Menge intern gegeben hätte. Ich habe das aus Rücksicht auf die enorme Überempfindlichkeit des Patienten nicht gewagt. Das eine aber ist sicher, daß bei diesem Individuum sowohl die *Epidermis* als auch der *Gefäßapparat der Cutis* idiosynkrasisch auf Chinin eingestellt sind.

Wir haben in diesem Fall ferner, um den *Grad* der *Spezifität* festzustellen, verschiedene Chininderivate geprüft. Ich gebe das Resultat in der folgenden Tabelle wieder:

	nach 24 Stunden	nach 48 Stunden
Chinin:	IV akutes Ekzem	IV
Chinidin:	I schwache Rötung	I—II
Cinchonin:	I—II	II—III
Cinchonidin:	IV	IV—V
Optochin:	—	
Vuzin:	—	

Die Reihe zeigt, wie außerordentlich spezifisch solche idiosynkrasische Reaktionen sein können. Für Chinin besteht eine maximale Überempfindlichkeit, ebenso für Cinchonidin. Für die vollständig gleich zusammengesetzten, nur in der räumlichen Anordnung der Atome davon verschiedenen (stereoisomeren) Körper (Chinidin und Cinchonin) ist die Empfindlichkeit eine sehr viel geringere. Das war aber nur bei dem ersten Versuch so, später waren die Unterschiede nicht mehr so deutlich. Vuzin und Optochin ergaben keine ausgesprochene Reaktion.

Mit der Auffassung des Ekzems als anaphylaxieartiger, idiosynkrasischer Reaktion ist ohne weiteres auch die Frage des *Sitzes* dieser Reaktion, d. h. des *primären Angriffspunktes des Antigens* in den Vordergrund gerückt. Denn, wie wir im Anschluß an *Doerr* gesehen haben, ist es ganz allgemein für einen anaphylaktischen, resp. idiosynkrasischen Prozeß charakteristisch, daß der Symptomenkomplex nicht (resp. nicht in erster Linie) von der Natur der Noxe, sondern vom Orte der Reaktion (Sitz des reizempfänglichen Zellapparates) abhängig ist. Aber auch die rein klinische Betrachtungsweise demonstriert uns immer wieder die Wichtigkeit dieses Punktes für die Pathogenese des Ekzems. Warum gibt es nur ein Ekzem der Haut und keine entsprechenden Veränderungen an den Schleimhäuten (von den seltenen konkomitierenden Entzündungen wie z. B. beim obigen Chininfall abgesehen) oder an den inneren Organen. Mit anderen Worten, warum greift die ekzematogene Noxe, von allen Theorien ihrer Herkunft und Beschaffenheit ganz abgesehen, stets nur in der Haut an. Offenbar weil sie nur dort an ein „empfindliches" Substrat, d. h. nach unserer Auffassung auf chemisch auf sie abgestimmte, haptophore Zellkomplexe trifft.

Welches sind nun aber in der Haut diese speziellen Zellkomplexe, d. h., wo sitzt der primäre Angriffspunkt, von wo kommt der Stein ins Rollen?

Mit dieser Frage hat sich, neben *Neisser*, als erster und schon vor langer Zeit *Jadassohn* in seinen Idiosynkrasiestudien beschäftigt, und er ist auch schon für die Jodoformdermatitis zu der Anschauung gelangt, daß wir wenigstens in den von ihm untersuchten Fällen die Epidermis als Träger der Idiosynkrasie ansehen müssen.

Diese Auffassung ist dann ungefähr zur gleichen Zeit von *Lewandowsky* und *Bloch* präzisiert und auf das Ekzem überhaupt übertragen worden. *Lewandowsky* sieht das Wesen des Ekzems „in einer Überempfindlichkeit des Epithels gegen Reize der verschiedensten Art, die von außen oder innen her auf die Haut einwirken können". Er glaubt „daß der primäre Vorgang sich in den Epithelzellen abspielt, und daß die dort auftretenden Veränderungen erst den Anlaß zu Ödem und Entzündung geben". Fast identisch lautet es bei *Bloch* (vgl. Arbeit von *Peter*): „Als primäre Ursache für die Entstehung eines Ekzems wird die Schädigung des Oberflächenepithels durch eine, mit spezifischer idiosynkrasischer Affinität zum Protoplasma der Epidermisepithelien begabte Substanz betrachtet, die auf exogenem oder endogenem Wege in die Epidermis gelangt. Das geschädigte „abgeartete" Epidermisprotoplasma bildet den Sitz der serumanlockenden, entzündungserregenden Kraft" (zu diesem letzteren Punkte vgl. auch *Samberger*).

Diese Hypothese läßt sich nicht nur in konsequenter Weise aus der Idiosynkrasietheorie des Ekzems entwickeln, die, als Grundlage für das einheitliche Symptomenbild dieser Dermatose bestimmte reizbare Zellkomplexe voraussetzt, sie entspricht auch befriedigend den klinischen Tatsachen über die Lokalisation des Ekzems. Sie erklärt uns, weshalb das Ekzem auf die äußere Hautdecke beschränkt ist und — wegen der regionalen Unterschiede, die wir im Bau und Chemismus voraussetzen dürfen — weshalb auch bei universeller Wirkung der Noxe manche Stellen weniger erkranken als andere, resp. ganz frei bleiben. Letztere (regionale Unterschied) kann aber ganz gewiß häufig auch daran liegen, daß die exo- oder endogene Noxe nur an bestimmte Orte hingelangt. Gerade wie bei den echten immunbiologischen Vorgängen (z. B. bei Tuberkulin-, Trichophyton- oder Vaccine-Allergie) kann auch beim Ekzem die einmal erworbene Überempfindlichkeit einer oder mehrerer Hautstellen lokal begrenzt, also cellulär lange Zeit nach der Heilung latent erhalten bleiben. Das ersehen wir aus den oben erwähnten Fällen von *Herdreaktion* bei Chinin-, Formol-, Primel- und Emetinekzem. Es ist wohl unbedingt anzunehmen, daß manche lokalisatorische Verschiedenheiten in der Intensität und Ausbreitung des „spontanen" Ekzems, Rezidive in loco und anderes auf solche Phänomene zurückzuführen sind (vgl. auch *Jadassohn*, Odolekzem). Sehr deutlich läßt sich oft bei dem experimentellen Primelekzem die bleibende lokale Überempfindlichkeit an der Stelle der ersten Applikation nachweisen. An dieser Stelle tritt häufig die Entzündung bei erneuter Applikation viel rascher und heftiger auf als an einer vorher nie behandelten Hautregion des vorbehandelten Individuums.

Alle diese Erscheinungen weisen unzweifelhaft auf die *Zelle* als den *primären* Sitz der Idiosynkrasie hin[1]). Trotzdem bedarf die Hypothese, daß nur der epitheliale Hautanteil, die *Epidermis*, und nicht etwa auch der Papillarkörper dafür in Betracht kommt, weiterer Stützen. Für die Jodoformidiosynkrasie hat *Jadassohn* diesen Nachweis durch die Variierung der Applikation der Substanz (auf Schleimhaut, Blasengrund, Ulcus usw.), ich durch die Transplantation überempfindlicher *Thier*scher Lappen zu führen gesucht. Ich habe mich ferner bemüht, einen direkten morphologisch-histologischen Beweis zu erbringen, dadurch, daß ich die allerfrühesten Stadien experimentell erzeugter, exogener und hämatogener Ekzeme histologisch auf primäre Epithelschädigungen hin untersuchte. Wenn ich dabei auch hier und da in ganz frühen Stadien, in noch fast normaler Haut eigentümliche De-

[1]) Wie weit evtl. unter Umständen sekundär Receptoren in die Säftebahn abgestoßen und dort als spezifische Antikörper nachgewiesen werden können, bedarf noch der genauern Untersuchung. Vgl. zu diesem Punkt die Anmerk. 1 oben S. 17.

generationsherde in der Epidermis sah, so waren diese Bilder doch nicht regelmäßig und überzeugend, und andererseits traten dabei die Zeichen der Entzündung auch im Papillarkörper so früh in Erscheinung, so daß ich den Beweis nicht als gelungen ansehen kann. Die Frage, ob bei der Ekzemidiosynkrasie primär wirklich nur der epitheliale Anteil der Haut in Mitleidenschaft gezogen ist, oder ob sich auch das Corpus papillare an der Idiosynkrasie beteiligt, muß daher, meines Erachtens, noch offen gelassen werden[1]).

Wie sehr auch die frühere humorale Anaphylaxietheorie durch die neueren cellulären Anschauungen überholt und erweitert worden ist, eine Bedingung ist doch ungeschmälert stehengeblieben: sie betrifft die *Spezifität* der Reaktion. Alle die immunbiologischen Phänomene lassen sich nur verstehen, wenn zwischen Antigen und überempfindlicher Zelle spezifische chemische Relationen angenommen werden. In diesem Sinne besteht die *Ehrlich*sche Anschauung in ihrem Kern gewiß auch heute noch zu Recht und es ist *Doerr* durchaus beizustimmen, wenn er auch die „biologischen" Artspezifitäten auf chemische, resp. chemisch-physikalische Unterschiede zurückgeführt wissen will. Anders ausgedrückt will das heißen, daß wir in einem konkreten Fall nur dann von einer idiosynkrasischen, anaphylaktischen oder ganz allgemein immun-biologischen Reaktion mit allen Konsequenzen, die sich daraus ergeben, sprechen dürfen, wenn die Überempfindlichkeit bloß durch eine bestimmte (was nicht heißen will, in ihrer Konstitution aufgeklärte) Substanz, evtl. durch nahverwandte Substanzen (Gruppenreaktion) ausgelöst werden kann.

Sowohl die klinische wie die experimentelle Beobachtung lehren uns, daß das bei den Idiosynkrasien, welche sich als Ekzeme manifestieren (wie übrigens in noch höherem Grade bei den Arzneiexanthemen) sehr häufig zutrifft. Es kann sogar die Spezifität unter Umständen (wie z. B. in dem S. 18 beschriebenen Fall von Chininidiosynkrasie) eine so strenge sein, daß schon der stereoisomere Körper keine oder nur eine wesentlich geringere Reaktion auslöst (dahin gehört auch eine Beobachtung von *Jaeger* an zwei Formol-idiosynkrasischen Personen, die nur auf die Applikation mit Formol, nicht aber auf die mit irgendwelchen nahe verwandten Körpern, wie Acetaldehyd, Ameisensäure, Methylalkohol usw., ekzematös reagierten).

Wenn wir nun aber an Hand von Tab. II unsere Experimente noch einmal auf diesen Umstand hin prüfen, so sehen wir, daß von den untersuchten Normalpersonen nur ca. $^3/_4$, von den Ekzematikern gar nur die Hälfte diesem Postulat entsprechen, d. h. monovalent sind. *Der Rest, nämlich $^1/_4$ der Normalen und ca. die Hälfte der Ekzematiker*

[1]) Vgl. auch die letzten Ausführungen von *Jadassohn* über diesen Punkt (l. c. S. 1736).

reagiert auf mehrere bis viele (einige sogar auf sämtliche) der verwendeten, unter sich chemisch ganz differenten Testsubstanzen.

Nun ist ohne weiteres zuzugeben, daß es sich bei den polyvalenten Fällen manchmal in Tat und Wahrheit um *Gruppenreaktionen*, also doch um eine gewisse Spezifität handeln kann. Das mag z. B. für die relativ häufigen Fälle zutreffen, die auf Terpentin und Leukoplast zugleich reagieren, vielleicht auf die Reaktion Formol plus Terpentin[1]). Es kann ferner für die Reaktion Formol plus Jodoform gelten, die ich in einem Fall, der auf Jod selber nicht reagierte, gesehen habe; denn wie ich in meinen Untersuchungen über die Jodoformidiosynkrasie gezeigt habe, ist die Jodoformidiosynkrasie zum großen Teil eine Idiosynkrasie gegen das Methylradikal (ein anderer Teil beruht auf der Überempfindlichkeit gegen Jod)[2]).

Als einen weiteren Beleg zur Gruppenreaktion führe ich noch folgenden Fall an:

Ein sonst völlig gesunder, mit Acne dorsi behafteter Mann erhält eine Resorcinschüttelmixtur aufgepinselt. Nach 24 Stunden akutes Ekzems an den gepinselten Stellen. Sämtliche Ekzemproben mit den 8 Testsubstanzen fallen negativ aus.

Daraufhin werden folgende Phenole (in gleichen Konzentrationen) geprüft: Carbol (Monooxybenzol), Resorcin (m-Dioxybenzol), Brenzcatechin (O-Dioxybenzol), Hydrochinon (p-Dioxybenzol), die beiden Trioxybenzole Pyrogallol und Phloroglucin und Adrenalin. Das Ergebnis war folgendes:

Resorcin löst die weitaus schwerste eczematöse Entzündung (III bis IV), Brenzcatechin und Hydrochinon ein etwas schwächeres und langsamer sich entwickelndes Ekzem (II—III) aus. Adrenalin wirkt nur schwach (I—II — hemmender Einfluß der Seitenkette?). Carbol, Pyrogallol und Phloroglucin werden reaktionslos ertragen.

Es handelt sich hier somit um eine *Gruppenreaktion auf Dioxybenzole*, wobei die Meta-Stellung der beiden Hydroxyle sich am wirksamsten erwiesen (nebenbei bemerkt wurden hier subcutane Resorcininjektionen anstandslos ertragen).

Aber die Tatsache, daß ein so großer Prozentsatz der Ekzematiker auf eine *Vielheit* von Stoffen reagiert, läßt sich nicht aus der Welt schaffen. Auch diese Tatsache, die sich aus unserer Zusammenstellung

[1]) Bei Terpentin plus Leukoplast könnte man an die, in beiden enthaltenen Pinene und Terpene denken, um so mehr als *Siemens* jüngst in einem Falle von Heftpflasterdermatitis das Dammarharz als den schuldigen Teil festgestellt hat.

[2]) Andererseits brauchen auch nicht alle, von uns als monovalent bezeichneten Reaktionen wirklich spezifisch zu sein. Wir haben ja nur eine begrenzte kleine Gruppe von Reagenzien zur Verfügung und können im Einzelfalle nie sagen, ob nicht bei Verwendung von sehr viel mehr Stoffen auch noch mehr Reaktionen auftreten würden.

ergibt, ist im Grunde genommen nichts anderes, als die experimentell-statistische Bestätigung einer Erfahrung, die wir alle tagtäglich an unseren Ekzempatienten machen und es will mir scheinen, daß auch da diese Übereinstimmung indirekt für die Richtigkeit des von uns eingeschlagenen methodischen Weges zeugt. Es ist eine der am längsten bekannten, sichersten und — leider — gewöhnlichsten Erscheinungen, daß die Haut des Ekzematikers sich gegen alle möglichen und die allerdivergentesten „Reize" chemischer und auch physikalischer Natur als wenig widerstandsfähig zeigt. Sie reagiert schließlich auf alle und jede, auch die banalsten Reize, auf Seife, auf Wasser, auf jedes Fett, auf mechanische Insulte, auf nervöse und psychische Einflüsse, auf Klimawechsel usw. mit einem neuen Ekzemschub. Das kann sie primär, von allem Anfang an tun. Häufiger stellt sich diese allgemeine Überempfindlichkeit, nachdem die Haut vielleicht anfangs nur auf ein oder einige wenige chemische Noxen hin reagiert hat, erst allmählich, im Verlaufe zahlreicher rezidivierender Schübe und dann oft in zunehmendem Grade ein[1]). In diesen, praktisch so eminent wichtigen Fällen, deren Hartnäckigkeit gegen jegliche Therapie wir ja alle kennen, läßt die oben entwickelte Theorie der chemo-spezifischen, cellulären Idiosynkrasie offensichtlich im Stich und wir haben diese daher ausdrücklich nur für die monovalente Gruppe in Anspruch genommen.

Für die polyvalente Gruppe des Ekzems (d. h. für die Eigenschaft der Ekzematikerhaut auf die allerverschiedensten Reize hin mit einer ekzematösen Entzündung zu reagieren) kann nur ein viel allgemeineres, nicht chemisch definiertes Erklärungsprinzip in Frage kommen. Es ist in der Tat nicht zu verstehen, wie eine „Seitenkette", „ein sessiler Receptor", oder mit welchem Namen man sonst die Tatsache der spezifisch-chemischen Einstellung einer Zellart bezeichnen mag, eine solche diffuse Reaktionsfähigkeit soll verursachen und erklären können.

Ich stelle mir vielmehr vor, daß hier *Veränderungen physikalisch-chemischer Natur*, vielleicht auch Strukturänderungen an Stelle der

---

[1]) Ein solcher Vorgang ist nicht etwa bloß eine Fiktion. Er läßt sich nicht nur aus klinischen Erfahrungen abstrahieren, sondern auch *im Experiment*, unter günstigen Umständen Schritt für Schritt in *seiner Entwicklung vom monovalent-spezifischen* zum *polyvalent-unspezifischen* Typus verfolgen. (Über solche Versuche an spezifisch-idiosynkrasischen Normalen, die im Verlauf der Experimente zu richtigen polyvalent-unspezifischen Ekzematikern werden, soll später ausführlich berichtet werden.)

Anmerkung bei der Korrektur: Weitere sehr instruktive Beispiele für die unspezifische Sensibilisierung siehe bei *Jadassohn* (Odolekzem S. 1684). Seine Anschauung ist mit der hier vorgetragenen fast identisch, wie aus dem Satz hervorgeht: „Ja man kann sogar die Frage aufwerfen, ob nicht die polyvalente Idiosynkrasie überhaupt auf eine zunächst monovalente zurückzuführen ist, und erst die Auslösung einer idiosynkrasischen Reaktion zu einer polyvalenten Sensibilisierung geführt hat."

rein chemischen treten. Es handelt sich dabei, das brauche ich kaum besonders zu bemerken, zunächst um einen rein hypothetischen Erklärungsversuch und ich möchte daher auch vorläufig davon absehen, in Einzelheiten einzutreten. Ich möchte annehmen, daß vor allem der kolloide Zustand der Zellgrenzschicht, also die Beschaffenheit der Zellmembran, eine ganz wesentliche Bedeutung hat. Ihre physikalisch-chemische Struktur und damit ihre Durchlässigkeit ist maßgebend für die Art und Menge der Substanzen, die in die Zelle eindringen und dadurch mit dem lebenden Protoplasma in Wechselberührung treten. Pathologische Veränderungen dieser Grenzschicht, soweit die Zellen der Epidermis in Frage kommen, würden zwanglos und, wie ich glaube, besser als jede andere Annahme, die Tatsache des polyvalenten Ekzems, der unspezifischen Reizbarkeit der Haut erklären können. — Solche Veränderungen könnten primär und ebenso wie die chemische Idiosynkrasie auf hereditärer Basis existieren. Viel häufiger mögen sie wohl erworben werden, und zwar gerade dadurch, daß die Zellen der Epidermis bei den immer sich wiederholenden, rasch aufeinanderfolgenden Entzündungsschüben sich stets unvollkommener regenerieren. Das Bild, das uns die Haut bei chronisch rezidivierendem Ekzem mit ihrer pathologischen Akanthose, Verhornung usw. unter dem Mikroskop darbietet, würde außerordentlich gut zu dieser Vorstellung passen.

Viel wichtiger noch erscheint mir, daß diese Theorie den klinischen Tatbestand so einfach und ungezwungen erklärt und mit den experimentell ermittelten Fakten in Übereinstimmung steht.

Wir haben oben gesehen, daß die positiv reagierenden Normalen als latente, virtuelle Ekzematiker angesehen werden müssen. Diese „Ekzemkandidaten" reagieren zu $^3/_4$ monovalent, d. h. in spezifisch-chemischen Sinne idiosynkrasisch. Beim manifesten Ekzematiker ist aber das Verhältnis der polyvalenten zu den monovalenten nicht mehr 1 : 3, sondern 1 : 1, wahrscheinlich noch größer. *In diesen Zahlen drückt sich nichts anderes aus, als die Entwicklung des Ekzems aus einer mehr oder minder eng begrenzten, chemo-spezifischen, anaphylaktoiden Idiosynkrasie zu einer viel allgemeineren, auf physikalisch-chemischen Zustandsänderungen der Zelle in toto oder ihrer Grenzschicht beruhenden Reizbarkeit der Haut.* Und als die Ursache dieser Änderung — die sich übrigens auch mit experimentellen Daten belegen läßt (vgl. Anmerkung oben) — haben wir die Aufeinanderfolge der idiosynkrasisch ausgelösten Entzündungen der Epidermis anzusehen.

Schließlich wäre die ganze hier dargelegte Theorie der Ekzempathogenese unvollständig, wenn wir nicht noch eines weiteren wichtigen Umstandes gedenken wollten. Wir haben bisher das Zustandekommen eines Ekzems erklärt durch die Wirkung eines exogenen oder endogenen

stofflichen (oder energetischen) Reizes auf eine chemisch oder physikalisch-chemisch abgestimmte Haut (Epidermis). Das letztere Moment (die „Ekzembereitschaft) ist angeboren oder — vor allem durch immer wiederholte „Attacken", also auf spezifische Art — erworben. Es ist aber wohl keine Frage, daß *diese Ekzembereitschaft*, mag sie nun spezifisch im Sinne der Immunbiologie oder aspezifisch (polyvalent) sein, *ihrerseits wieder unter dem Einfluß des Geschehens in der Haut selber und im ganzen Organismus steht.*

Wir stoßen hier auf alle die Faktoren, welche die vorhandene Sensibilität der Haut, die Beschaffenheit des Terrains, in positivem und negativem Sinne zu beeinflussen vermögen, also der kolloidale Zustand der Gewebe und Körpersäfte (*Luithlen*), die H-Ionenkonzentration, der endokrine und metabolische Stoffwechsel, das vegetative Nervensystem (*Kreibich*), interkurrente Infektionskrankheiten, Zustandsänderungen in der Haut (X-Strahlen z. B.) und vieles andere. — Die Wichtigkeit dieses ganzen Fragekomplexes für die Entwicklung und Verlauf des Ekzems kann aber hier nur angedeutet werden, um so mehr als einem großen, aber nicht sehr klar durchsichtigen klinischen Material relativ wenig experimentelles (das Beste wohl von *Luithlen*) gegenübersteht. Die Durcharbeitung dieses Problems, so nötig sie für ein volles Verständnis der klinischen Erscheinungen der ekzematösen Dermatose ist, muß der Zukunft überlassen werden.

Literatur.

Alderson, H., Treatment of oak dermatitis caused by rhus diversiloba. California state journ. of med. **20**, 153. 1922. — *Blackfan, K. D.*, Cutaneous reaction from proteins in eczema. Americ. journ. of dis. of childr. **11**, 441. 1916. — *Besnier* Eczéma. Pratique Dermatol. — *Bayer, G.*, Zur Frage der Arzneimittelidiosynkrasie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **12**, 34. 1921. — *Bloch, Br.*, Beitrag zur Lehre vom Ekzem. Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 39. — *Bloch, Br.*, Experimentelle Studien über das Wesen der Jodoformidiosynkrasie. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **9**. 1911. — *Bloch, Br.*, A propos de la nature de l'eczéma. Paris méd. **11**, 251. 1923. — *Bruck* u. *Hidaka*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **100**. — *Brocq, L.*, Ann. de dermatol. et syphiligr. 1900—1904. — *Brocq, L.*, Nouvelles notes sur les eczémas. Ann. de dermatol. et de syphiligr. **49**. 1909. — *Brocq, L.*, Nouvelles notes sur les eczémas. Ann. de dermatol. et de syphiligr. **7**, 1. 1918. — *Brocq, Pautrier* et *Ayrignac*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1911, S. 513. — *Brocq, Desgrez* et *Ayrignac*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1905 und 1906. — *Buckley*, Über die Beziehungen von Hautkrankheiten zu innern Störungen. Wien 1907. — *Brown*, Experiments on the variability in susceptibility to poison ivy. Arch. of dermatol. a. syphilol. **5**, 714. 1922. — *Doerr, A.*, Allergie und Anaphylaxie. Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Aufl. 1913. — *Doerr, A.*, Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. *Weichardt*, Ergebnisse der Immunitätsforschung I. 1914. — *Doerr, A.*, Die Anaphylaxieforschung. Ergebnisse der Hygiene, Bakt. usw. (*Weichardt*) V. 1922. — *Doerr, A.*, Die Idiosynkrasien. Schweiz. med. Wochenschr. 1921, S. 937. — *Enomoto*, Beiträge zur Ätiologie des Ekzems. Dermatol. Zeitschr. 1914. — *Feer*, Das Ekzem mit be-

sonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Ergebn. d. inn. Med. 1912. — *Fox, H.* and *E. Fisher*, Protein sensitization in eczema of adults. Journ. Americ. med. assoc. **75**, 907. 1920. — *Galewsky*, Diskussion zu *Jadassohn* (medikamentöse Dermatosen). Dtsch. dermatol. Ges. **5**, 144. 1896. — *Gardiner, Fr.*, Occupational dermatitis. Brit. journ. of dermatol. **34**, 297. 1922. — *Gougerot* et *Blamoutier*, Dermite eczémateuse professionelle due à la poudre de palissandre. Anaphylaxie Crise hémoclasique par application ext. Désensibilisation. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **38**, 739. 1922. — *Gougerot* et *Blamoutier*, Anaphylaxie mercurielle etc. Ibid. **38**, 873. 1922. — *Grenet, H.* et *R. Clement*, Eczéma et prurit par anaphylaxie à la farine. Désensibilisation. Soc. méd. d. Hôpit. 1. VI. 1923; ref. Presse méd. 1923, Nr. 45, S. 515. — *Hazen, Henry H.*, The etiology of eczema. Arch. of dermatol. a. syphilol. **1**, 642. 1920. — *Hermann, H.*, A critical study of 61 cases of asthma and eczema in infancy and childhood controlled by cutaneous protein sensitization tests. Americ. journ. of dis. of childr. **24**, 221. 1922. — *Jadassohn*, Zur Kenntnis der medikamentösen Dermatosen. V. Kongr. d. dtsch. dermatol. Ges. 1896. — *Jadassohn*, Die Toxicodermien. Dtsch. Klinik usw. **10**, 117. 1902. — *Jadassohn*, Hautkrankheiten und Stoffwechselanomalien. Berlin 1905. — *Jadassohn*, Einige Bemerkungen zum Odolekzem. Verhandl. d. dtsch. Naturforscher u. Ärzte 1922; ref. Dermatol. Zentralbl. **7**, 158. — *Jaeger, H.*, De la nature de l'eczéma. Ann. de dermatol. et de syphiligr. **4**, 10. 1923. — *Lévy-Fränckel*, Traitement de l'eczéma. Journ. de méd. de Paris **41**, 387. 1922. — *Lewandowsky*, Über Ekzemprobleme. Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte 1918, Nr. 12. — *Luithlen, F.*, Ernährung und Haut. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**. — *MacCormac, H.*, Case of eczema associated with asthma. Proc. of the roy. soc. of med. **15**, 15. 1922. — *McNair, J. B.*, A study of Rhus diversiloba with special reference to its toxicity. Americ. journ. of botany **8**, 127. 1921. — *McNair*, The transmission of Rhus poison from plant to person. Americ. journ. of botany **8**, 338. 1921. — *Mook, W. H.*, Skin reactions to apothesin and quinine. Arch. of dermatol. a. syphilol. **1**, 651. 1920. — *Müller, H.*, Kolloidoklasie. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10. — *Peter*, Über hämatogenes Jodekzem. Dermatol. Zeitschr. **26**. — *Pinkus*, Die Pathologie des Ekzems. Lubarsch-Ostertag Ergebn. 1906. — *Pinkus*, Beiträge zur Kenntnis der als Ekzem bezeichneten Hautkrankheit. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 353. — *Pulay, E.*, Stoffwechsel und Haut. Urban und Schwarzenberg, Wien 1923. — *Rajka, E.*, Untersuchungen über die Pathogenese des Ekzems. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**, 32. 1922. — *Ravaut*, Essai sur l'autohémothérapie. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1913. — *Ramirez, Max.*, Protein sensitization with special reference to bronchial asthma, hay fever and eczema. New York state journ. of med. **114**, 320. 1921. — *Ramirez, Max.*, Protein sensitization in eczema. Arch. of dermatol. a. syphilol. **2**, 365. 1920. — *Riecke*, Ekzem. Prakt. Ergebn. d. Hautkrankh. 1910. — *Roch* et *Pierre Gautier*, Idiosyncrasie à l'égard de l'antipyrine. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **37**, 886. 1921. — *Roch, M.*, Le choc hémoclasique. Verhandl. d. Schweiz. Naturforscher Ges. 1921, S. 65. — *Sayer, A.*, Specific treatment of dermatitis venenata; ref. Dermatol. Zentralbl. **5**, 358. — *Samberger*, Über das Wesen des Ekzems. Dermatol. Wochenschr. **62**, 217. 1916. — *Schulz, J. H.*, Beiträge zum klinischen Studium und der quantitativen Prüfung der Hautreaktion auf chemische Reize. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**, 987. 1912. — *Shannon, W.*, Eczema in bread fed infants as a result of sensitization to foods in the mothers dietary. Americ. journ. of dis. of childr. **23**, 392. 1922. — *Siemens, H. W.*, Über Heftpflasterdermatitis. Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 506. — *Streuss, H.*, Über Arzneiexantheme und Anaphylaxieerscheinungen. Therapeut. Halbmonatsh. **35**, 114. 1921. — *Strickler, A.*, The toxin treatment of dermatitis venenata. Journ. Americ.

med. assoc. **77**, 910. 1921. — *Strickler, A.* and *J. M. Goldberg*, Anaphylactic food reactions in dermatology. Journ. of the Americ. med. assoc. **66**, 249. 1916. — *Török, L.*, Über das Verhältnis des Ekzems zur artifiziellen Hautentzündung und zur Impetigo. Dermatol. Wochenschr. **76**, 273. 1923. — *Unna*, Pathologie und Therapie des Ekzems. Mracek, Handbuch der Hautkrankheiten 1903. — *Unna*, Ekzem und Dermatitis. Dermatol. Wochenschr. **72**, 233. 1921. — *Warren, L. E.*, Desensitization of persons against ivy poisoning. Journ. of the Americ. med. assoc. **73**, 1382. 1919. — *Weidenfeld, St.*, Beiträge zur Pathogenese des Ekzems. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **111**, 891. 1912. — *Whitfield, A.*, Lumleian lectures on some points in the aetiology of skin diseases. Lancet **201**, 61. 1921. — *Widal, F.* et *Pasteur Vallery-Rodot*, Désensibilisations et resensibilisations à volonté chez une malade anaphylactisée à l'antipyrine. Gaz. des hôp. civ. et milit. **94**, 237. — *Widal, Abrami* et *Joltrain*, Anaphylaxie à l'Ipéca. Presse méd. 1922, S. 342. — *Widal, Abrami* et *L. de Gennes*, Colloidoclasie et glandes endocrines. Presse méd. 1922, S. 385. — *Widal, Abrami* et *Lermyez*, Anaphylaxie et Idiosyncrasie. Presse méd. 1922. — *Ravant*, Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées. 2. Congr. Derm. et Syph. Strasbourg 1923. — *L. Spillmann*, ibid. (in den letztgenannten Arbeiten bes. die französische Literatur berücksichtigt).

3. Herr **Riecke**-Göttingen: **Symptomatologie des Ekzems und Abgrenzung von verwandten Dermatosen.**

Die geschichtliche Entwicklung dessen, was als *Ekzem, klinischer Ekzembegriff, ekzematöse Erkrankungen, Ekzematose* usw. bezeichnet wird, geht mit der Umbildung der allgemeinen medizinischen Anschauungen Hand in Hand.

Wenn man von dem Chaos absieht, welches in der Bezeichnung, der Abgrenzung und der Ätiologie aller der Zustandsänderungen der Haut, welche als ekzematös erachtet werden, bis zum Beginn der exakten naturwissenschaftlichen methodischen Forschung in der Medizin herrschte, so tritt uns alsdann in dem Zeitalter eines *Rokitansky, Skoda, Virchow* u. a. das Bestreben entgegen, auf *pathologisch-anatomischer* und *klinisch-morphologischer* Grundlage einheitliche Krankheitsbilder aufzustellen, denen der Charakter von Krankheitstypen zukommt.

Ferdinand von Hebra ist der Repräsentant jener Forschungsperiode; er wirkte in diesem Sinne reformatorisch, daß er alles, was an spekulativem Beiwerk dem Ekzembegriff anhing, glatt abstreifte und nur das gelten ließ, was die klinische Erscheinungsweise und das klinische Experiment der direkten Beobachtung und der histologischen Untersuchung zugänglich machten. Wenn auch das pathologische Geschehen beim Zustandekommen der Hautveränderungen demnach nicht gänzlich außer acht gelassen wurde — und gerade das Ekzem bildet hierfür ein lehrreiches Beispiel —, so trat doch die Be- und Verwertung solcher Vorgänge durchaus in den Hintergrund gegenüber der *rein morphologischen* Einstellung.

Angesichts der früheren gänzlichen Vernachlässigung objektiver klinischer Betrachtungsweise zugunsten einer humoral-pathologischen Ideenwelt mußte ja zwangsläufig jene Forschungsmethode *Hebras* einsetzen, um erst einmal eine Grundlage zu schaffen, welche einen Fortschritt in der Krankheitserkenntnis überhaupt ermöglichte, nachdem die allgemeinen Richtlinien im Sinne exakter, wissenschaftlicher Forschung gegeben waren.

So entstand das Hebrasche Ekzem, das heute allen geläufig und bekannt, doch so unfaßbar erscheint, jener Symptomenkomplex, der so einfach und klar sich entwickeln läßt und doch nicht ein abgerundetes Krankheitsbild darbietet, jene spezifische Hautreaktion, die aber angesichts ihrer Heterogenität keinen Aufbau und Ausbau zu einem selbständigen einheitlichen Krankheitstypus leicht macht.

Was *F. v. Hebra* als Ekzem bezeichnet, ist nicht aus der geschichtlichen Entwicklung herauskrystallisiert, wie es nach den tiefschürfenden Ausführungen *Unnas* den Anschein erwecken könnte, sondern es ist die *Hebrasche Ekzemdefinition* im bewußten Gegensatze zu seinen Vorgängern entstanden. „Wie aus der Definition ersichtlich ist, fasse ich den Begriff des Ekzems anders auf, als dies von meinen Vorfahren und teilweise Zeitgenossen bisher zu geschehen pflegte. Für mich", so heißt es bei *Hebra,* „ist nämlich nicht nur jenes Krankheitsbild, welches mit Bläschenbildung beginnt und später durch die Entwicklung epidermisloser, nässender Flächen sich auszeichnet, genügend, um das Ekzem zu charakterisieren, sondern ich nehme auch alle bei der Entwicklung sowie bei der Rückbildung vesiculöser und nässender Ekzeme auftretenden krankhaften Erscheinungen an der allgemeinen Decke als Ekzemarten auf . . ."

Mit diesem Zitat aus dem *Hebra*schen Lehrbuch befinden wir uns nun schon mitten in der *Symptomatologie des Ekzems,* und an diese morphologischen Eigenarten, wie sie uns *F. v. Hebra* schildert, knüpft in der neueren Zeit die Diskussion über dieses Krankheitsbild an. Es ist bezeichnend für die ganze Forschungsrichtung in der von *Hebra* beeinflußten Zeitepoche, die sich etwa bis zur Wende des Jahrhunderts hinerstreckte, daß in der genauesten Erforschung der klinischen und pathologisch-anatomischen Morphologie eine Klärung der Ekzemfrage erstrebt wurde.

Es entbrennt der Streit über die Primärefflorescenz des Ekzems — *das Bläschen!* Noch heute ist er nicht ganz verstummt. Es brauchen nur die Namen *Unna* und *Brocq* genannt zu werden, um daran zu erinnern, welches Gewicht auf diese Morphe als wichtiges Symptom, ja geradezu als pathognomonisches Merkmal des Ekzems gelegt wurde. Bei *Unna* steht und fällt der Begriff eines *akuten Ekzems* mit dem *obligaten* Vorhandensein dieser Efflorescenz, und da der genannte Forscher eben das

Bläschen als unerläßliches Attribut beim Ekzem verneint, ist für ihn auch aus diesem Grunde ein akutes Ekzem unannehmbar. Was von *Unna* als *akutes Impfbläschen* des Ekzems beschrieben und, nebenbei bemerkt, als einzig keimhaltiges Bläschen anerkannt wird, stellt eine nie allein vorkommende, sondern nur im Anschluß an schon bestehendes chronisches Ekzem auftretende, sehr hinfällige, kurzdauernde Efflorescenz dar, welche eintrocknend zu einem kokkenhaltigen Schüppchen werden kann, das alsdann die Grundlage für einen neuen chronischen Ekzemherd abzugeben vermag; solche Bläschen, wie sie gelegentlich beim Ekzem vorkommen, seien durchaus verschieden von jenen Epithelabhebungen, welche durch die Einwirkung der mannigfaltigsten Hautreizmittel entstehend stets keimfrei befunden würden; überhaupt stelle die Haut ein so feines Reagens dar, daß den verschiedenen äußeren schädlichen Einwirkungen je nach ihrer Natur entsprechende spezifische Gewebsalterationen entsprächen.

Von *Brocq* wissen wir, daß für ihn das *Bläschen*, wenn auch nur mikroskopisch nachweisbar, als ein *integrierendes Symptom* des Ekzems vorhanden sein muß, des wahren Ekzems unter Ausschluß aller artifiziellen Dermatitiden. Das mehr oder weniger deutlich ausgebildete Bläschen ist für ihn der äußere Ausdruck der Krankheit — die *Ekzematisation*.

Auf dem *Pariser internationalen Kongreß* 1900 war das Bläschen als typische Efflorescenz des Ekzems in den Vordergrund der Diskussion gerückt, allerdings vielleicht nicht so sehr aus rein morphologischen Gesichtspunkten heraus, sondern vielmehr als Grundlage für die ätiologische Forschung; denn mehr als von seiner pathognomonischen Bedeutung als Reaktionserscheinung ist dort von seiner Keimfreiheit bzw. seinem Keimgehalt die Rede. In der Folgezeit ist das Bläschen nicht mehr ein ausschlaggebender Faktor für die Diagnose Ekzem und bildet nicht mehr den hauptsächlichen Gegenstand der Erörterungen. An seinem Vorkommen beim Ekzem wird nicht gezweifelt, stets unter dessen Symptomen genannt, ohne daß ihm aber eine bestimmende Rolle im positiven oder negativen Sinne zuerteilt würde. Man ist über solche detaillierte klinisch-morphologische Betrachtungsweise hinausgewachsen, nachdem ja feststeht, daß *eine einheitlich-spezifische Efflorescenzform dem Ekzem nicht zukommt*, so etwa wie die Blase dem Pemphigus oder die Quaddel der Urticaria.

So unterschätzt *Klingmüller* zwar keineswegs das Bläschensymptom bei den ekzematösen Erkrankungen, betont auch seine Wichtigkeit bei der Differentialdiagnose, aber legt ihm weder bei seiner akuten Dermatitis noch bei seinem akuten und chronischen Ekzem eine entscheidende Bedeutung bei. Es wurde eben allmählich klar — und auch aus *Klingmüllers* Ausführungen geht das schon hervor —, daß die Erscheinung

eines veritablen Bläschens ja doch weniger bedeutungsvoll ist als das *pathologische Geschehen im Sinne der Vesiculation.* Wenn ein interepitheliales Ödem zu einer Verdrängung der Epithelien führte und weite Schläuche in der Epidermis entstanden, oder wenn ein perinucleäres Ödem das Volumen der Zelle weitete, so war ja doch bis zur Bläschenentstehung nur eine geringe Intensitätssteigerung der Reizwirkung erforderlich — und das hängt letzten Endes von Zufälligkeiten ab.

Sofern man im Sinne *F. v. Hebras* „die unwiderleglichsten Beweise für die Zusammengehörigkeit der Ekzemerscheinungen in der Beobachtung des Krankheits*verlaufes* erblickt, so muß es tatsächlich von untergeordneter Bedeutung erscheinen, ob in einem Falle „die Bläschenproruption den Reigen der ekzematösen Symptome beginnt", oder ob Schwellungssymptome vorhanden sind, welche als Vorstadium jener Vesiculation klinisch und histologisch sich erweisen.

Darier, welcher vielleicht von den Franzosen seit 1910 in abgeklärtester Weise das Ekzem dargestellt hat, erklärt ausdrücklich: „Man kann nicht sagen, daß das Bläschen als diagnostisches Merkmal von höherem Werte sei als die anderen Efflorescenzen." Auch für ihn ist das Charakteristische beim Ekzem *der Prozeß in seiner Gesamtheit.* Ebenso betonen *Jarisch-Matzenauer* das Nebeneinander der einzelnen Entwicklungsphasen des Ekzems als wichtigstes Moment für die Diagnose.

Jesionek erörtert auf breiter Grundlage das Wesen des Ekzems, das er im weitesten Sinne des Wortes als Dermatitis auffaßt, aber als eine solche von spezifischem Gepräge. Er legt seinen Betrachtungen das *pathogenetische Prinzip* unter spezieller Berücksichtigung der alterativen und reaktiven Hautentzündungen zugrunde. Bei diesem Autor spielt die Morphologie und insbesondere die Bläschenbildung für die Festlegung des Ekzembegriffs schon eine durchaus untergeordnete Rolle. Wohl beschäftigt er sich ausführlich mit dem Zustandekommen der Vesiculation, wobei er sich eng an die *Unna*schen Anschauungen anlehnt, aber wenn es sich darum handelt „das Wesen des Ekzems und seine Stellung innerhalb des Gebietes der entzündlichen Dermatosen zu erfassen", gilt es für *Jesionek*, in erster Linie zu prüfen, nicht *welche*, sondern *wie* die für das Ekzem charakteristischen Epidermisläsionen zustande kommen. Das Verhältnis der alterativen zu den reaktiven Erscheinungen und die daraus entstehenden Folgen erscheinen ihm wesentlich bedeutungsvoller als das Vorhandensein dieser oder jener Efflorescenzmorphe.

Ehrmann erkennt ebenfalls ein Ekzem ohne Bläschenbildung an, indem das Ekzema erythematosum dadurch zustande kommt, daß das die Epidermis durchtränkende Serum sich nicht vermehrt, sondern sich resorbiert, ehe noch die Hornschicht zu Bläschen abgehoben ist.

Wenn man auch heute noch — übrigens mit vollem Rechte — dem morphologischen Symptomenkomplex beim Ekzem gebührende Beachtung schenkt, so muß man doch andererseits sagen, daß jene übermäßige Bedeutung, welche man früher einem einzigen Symptome, eben der Bläschenefflorescenz, beimaß, heute fast nirgends mehr auf Verständnis stößt.

Es darf aber hier nicht verschwiegen werden, daß der verstorbene *Lewandowsky* 1918 bei einer Besprechung der Ekzemprobleme auf die *Rayersche Definition* des Ekzembegriffs zurückgreifend zu der Anschauung sich bekannte, daß alle „die Krankheiten, die in ihrer ganzen Entwicklung niemals Bläschen bilden oder niemals nässen, nicht zum Ekzem gehören", wobei er der *Brocq*schen Auffassung Rechnung trägt, daß das interepitheliale Ekzembläschen nicht immer makroskopisch, aber doch mikroskopisch vorhanden sein oder gewesen sein muß.

Auch *von Zumbusch* betont die Wichtigkeit der rein morphologischen Einheitlichkeit für das, was wir unter Ekzem begreifen, aber er faßt das Bläschen dennoch nicht als integrierenden Bestandteil des ekzematösen Symptomenkomplexes auf.

Blaschko bezeichnet 1915 als wesentliches und unerläßliches objektives Zeichen des Ekzems die Bläschenbildung; selbst bei den schuppenden Arten gelinge durch Kalilaugenabreibung der Oberfläche der Nachweis makroskopisch sonst unsichtbarer Bläschen. Für das typische Ekzem ist auch nach *Jeßner* die Bläschenefflorescenz pathognomonisch; rein papulöse Ekzeme gehören nach ihm bereits zu den Varianten. Übrigens hält auch *Pinkus* für die im dermatologischen Sprachgebrauch als Ekzem bezeichnete Dermatitis eine exsudative, vesiculäre Anfangsform mit typischem Ablauf für erforderlich.

Wenn demnach bei der Begriffsbestimmung des Ekzems auf Grund klinischer Symptomatologie der Bläschenefflorescenz bis in die Jetztzeit hinein entscheidende Bedeutung zukam, so ist es nicht wunderbar, daß man dem Versuche der Ausschaltung dieses Bläschenphänomens bei echten Ekzemen zunächst zurückhaltend und zweifelnd gegenüberstand.

Es erhob sich die Frage, ob ohne klinisch sich markierende Exsudation noch von Ekzemen die Rede sein könne, ob wirklich *unter dem Bilde der Hyperämie und Desquamation* ein echtes Ekzem sich abspielen könne. Tatsächlich kann es keinem Zweifel unterliegen, daß unter dem einfachen Bilde flächenhafter Rötung und Schuppung entzündlich-reaktive Vorgänge im Sinne eines Ekzems vorkommen. Man kann hier durchaus *Unna* beistimmen, wenn er unter den „Anfangstypen der Ekzeme ohne bestimmten Gesamtverlauf" das *Eccema erythemato-squamosum* konstituiert.

Es ist einerseits an der Forderung des Vorhandenseins von Hyperämie, Exsudation und Proliferation beim Ekzem als einer Entzündung

gewiß festzuhalten, aber andererseits wird man graduellen Abstufungen dieser reaktiven Erscheinungen Rechnung tragen dürfen, und so genügt eine nur mikroskopisch nachweisbare, klinisch nur mangelhaft oder teilweise sichtbar werdende Ausbildung jener drei pathologischen Reaktionsformen durchaus, um einer mit Rötung und Schuppung einhergehenden Dermatose als Ekzem Anerkennung zu gewähren.

Török spricht dieselbe Meinung noch jüngst in einer Abhandlung über das Verhältnis des Ekzems zur artifiziellen Hautentzündung aus, indem er mit abgeschwächter Exsudation einhergehende Formen anführt. Danach kann es also statt zu Bläschen und Status punctatus zur Hyperämie mit kleinen ödematösen Erhebungen kommen, welche in der Folge als kleinste zentral bräunliche und peripher weißliche Schuppenkrusten zur Eliminierung gelangen; aber auch selbst diese schwachen Zeichen der Exsudation können ausbleiben und nur „hyperämisch-ödematöse Flecke oder Flächen, welche nach einigem Bestand schuppen", bilden die ekzematösen Erscheinungen.

Das Symptom, welches nächst dem Bläschen für die Klinik des Ekzems eine bedeutsame Rolle spielt, ist *die Schuppenbildung.*

Nach *Unna* gehört die Schuppe zu den wichtigsten charakteristischen Läsionen des Ekzems. Es wird unterschieden — eine Auffassung, der sich auch *Jesionek* anschließt — zwischen *primärer* und *sekundärer Schuppung.* Nach dem letzteren Autor bildet sich beim Nachlassen der hyperämisch-exsudativen Vorgänge im Bindegewebe durch Resorption des intraepidermalen Ödems die Spannung der gedehnten Hornschicht zurück, wird faltig, locker, rissig und spaltet sich in Schuppen ab — *sekundäre Desquamation!* Grundverschieden davon die *primäre Schuppe!* Sie ist als alterative Erscheinung aufzufassen, also als „Ausdruck des unmittelbaren Effektes der zwischen der äußeren Krankheitsursache und dem Hautgewebe sich abspielenden chemischen Reaktion". Die Schuppung beruht auf einer serösen Durchtränkung des Hornschichtparenchyms, und diese Auflockerung und Erweichung der normalerweise so kompakten Deckschichten mit Keratohyalinschwund ermöglicht und begünstigt die Wechselwirkung zwischen ekzemerregender Ursache und Hautgewebe. Als „Ödem der Übergangsepithelien" definiert *Unna* die Parakeratose und erblickt in ihr das wichtigste, weil stets vorhandene Symptom — *die elementare Schuppe.* Sie bildet zusammen mit einer circumscripten Röte das Substrat des Anfangstypus irregulärer Ekzemformen. Daß in solchen Fällen differentialdiagnostische Schwierigkeiten sich leicht ergeben, ist verständlich.

So wird das Symptom *umschriebener Rötung und Schuppung* als klinisch primäre Erscheinung und in dieser Form fortbestehend beispielsweise von *Darier* als grundlegend für eine Reihe von Hautaffektionen angesehen, unter denen an erster Stelle die Ekzematide stehen. Wenn

alsdann die Pityriasis rosea, die Psoriasis, die Parapsoriasis, gewisse Epidermidomykosen und psoriasiforme Syphilide genannt werden, so geschieht dies lediglich unter dem Gesichtspunkt, daß diese Erkrankungen den genannten *Eruptionstypus* annehmen können, ohne daß dadurch irgend etwas über ihre sonstige Zusammengehörigkeit ausgesagt sein soll, ebenso wie schuppende rote Flecke als Sekundärerscheinungen bei den verschiedensten Dermatosen vorkommen können.

Im ähnlichen Sinne nähert *Török* diese Ekzemformen mit schwächsten klinischen Zeichen der interepithelialen Exsudation den Epidermidosen, Psoriasis, Pityriasis psoriasiformis, Pityr. rosea, Lichen planus u. a. m. Aber die klinische Beobachtung der primären Hyperämie und sekundären Schuppung bilde neben der amorphen Form, unscharfen Begrenzung und der mangelnden Neigung zu circinärem Weiterschreiten ein sicheres Unterscheidungsmerkmal seitens der Ekzeme.

Eine *dritte Möglichkeit der Schuppenbildung* ergibt sich bei solchen Ekzemformen, bei denen kleinste Bläschen vorhanden sind, deren Decken nach Resorption des flüssigen Inhaltes der Epidermis sich anlegen, eintrocknen und alsdann als Schüppchen allmählich sich ablösen, etwa so, wie es *Unna* bei seinem akuten Impfbläschen geschildert hat. — —

Verschiedene Bewertung hat sodann unter den Efflorescenzformen des Ekzems die *Pustel* erfahren. Gehört sie zu den primären originären Symptomen der Erkrankung, oder ist sie sekundär entstanden? Diese Fragestellung involviert zugleich die Frage nach der parasitären oder nichtparasitären Natur des Ekzems! Die Auffassung, daß Pustelbildung als Ausdruck der Eiterung stets mikrobiellen Ursprungs sei, ist hinfällig — heute wie einst. *Cole* aus der *Jadassohn*schen Klinik hat erneut den Nachweis erbracht, daß auch die follikulär eitrigen Efflorescenzen der Crotonöldermatitis kulturell und mikroskopisch steril befunden werden, ebenso wie Pusteln anderer medikamentöser Provenienz — eine Tatsache, die *Jadassohn* selbst auf dem internationalen Pariser Kongreß bereits betont hatte.

Wird aber das Ekzem als ein parasitärer Katarrh betrachtet, dessen Erreger Staphylokokken oder Streptokokken sind, dann muß auch die Pustel als primäre Efflorescenz des Ekzems gelten, und zwar mit konstantem Befund der genannten Keime. Dies ist nun aber bekanntlich nicht der Fall, und somit wäre der parasitäre Charakter der Erkrankung a limine abzuweisen, wenn nicht die Möglichkeit der Toxinwirkung bestände.

Nach *Bender*, *Bockhart* und *Gerlach* wird ein in den Staphylokokkenleibern vorhandenes unlösliches Stoffwechselprodukt, das *Staphyloplasmin*, als exquisit leukotaktisch wirkendes Gift erzeugt und bedingt demgemäß scheinbar abakterielle Pustulation. Aus dem Filtrat der Staphylokokkenkulturen aber gewannen diese Autoren ein lösliches Gift, das *Staphylotoxin*, welches negativ leukotaktisch,

positiv serotaktisch wirkt und demgemäß scheinbar abakterielle Bläschen hervorrief. Es würden solche Befunde, falls sie zu Recht beständen, die *Unna*sche Auffassung von der Serotaxis seiner Morokokken stützen können. Nun hat aber *Pinkus* mit Recht eingewendet, daß die von *Bender*, *Bockhart* und *Gerlach* auf dem Impfwege erzeugte Pustulation bzw. Vesiculation ganz im Sinne der Crotonöldermatitis aufzufassen sei und keineswegs ein Beweis für das sein könne, was es sein solle — ein Beweis für die parasitäre Natur des *Unna*schen Ekzems. Im übrigen haben die Untersuchungsresultate der drei genannten Autoren keine Bestätigung gefunden. Abgesehen von den negativen Befunden *Neißers* und *Westbergs* hat *Cole* den experimentellen Nachweis führen können, daß den löslichen Staphylokokkentoxinen keine Bedeutung für den Ekzemablauf zukommt. Ein näheres Eingehen auf diese Dinge entfällt diesem Referat.

Hier ergibt sich daraus nur folgendes: *Die Pusteln des Ekzems können im Beginn der Erkrankung durch stärker irritierende äußere Einwirkung hervorgebracht steril sein und als Primärefflorescenzen angesprochen werden; in der Regel treten Pusteln erst im weiteren Verlauf des Leidens auf und sind dann sicher bakterieller Natur, daher als komplikatorisch, als Sekundärefflorescenzen zu werten.*

Die Erscheinungen der Knötchenbildungen, des Nässens: des Status punctatus und der diffusen Oberflächenexsudation, der Krusten- und Schuppenkrustenbildung bedürfen keiner besonderen Besprechung.

Zusammengefaßt: Bläschen, Rötung und Schwellung, Schuppen, Pusteln, Knötchen, serös nässende Punkte und Flächen, Krusten und Schuppenkrusten bilden die äußeren Erscheinungsformen des zum Ekzem gehörigen Symptomenkomplexes unter Ausschaltung der durch den integrierenden Pruritus bedingten sekundären Veränderungen. Nicht in genetischer Reihenfolge als Stadien oder Phasen eines Krankheitsvorganges entstehen jene Bildungen auf der Haut, sondern im wechselvollen Durcheinander je nach der Intensivität der jeweiligen schädlichen, gleichgültig ob exogenen oder endogenen Noxe, bestehen die genannten Symptome als Zeichen einer spezifischen entzündlichen Reaktion des Gewebes, einer Reaktion, die nicht unter dem gleichförmigen Bilde einer einheitlichen, beziehungsweise einseitigen morphologischen Veränderung eines umschriebenen Hautkomplexes sich zeigt, sondern einer Reaktion, welche ein pathologisches Geschehen im Sinne allgemeinster Entzündungsvorgänge darbietet. Dilatation der Gefäße, Exsudation flüssiger und zelliger Materie, Proliferation und Regeneration sind die Zeichen des Erlebnisses, welches den ekzematösen Krankheitsprozeß darstellt. Eine spezifische Quote, welche den verschiedensten Typen entzündlicher Dermatosen zukommt und sie eigentümlich transformiert, kommt beim Ekzem mehr klinisch als pathologisch-anatomisch zur Geltung, da hier das Bild der Entzündung in relativ reinster Form sich darbietet.

Das führt zu der Frage nach dem Verhältnis der Dermatitis zum Ekzem; im engsten Zusammenhang damit ist eine Stellungnahme zu der be-

rechtigten oder unberechtigten Annahme eines *akuten Ekzems* erforderlich.

Es ist ja bekannt, daß *Unna*, auf der geschichtlichen Entwicklung des Ekzembegriffs fußend, zu einer Ablehnung eines akuten Ekzems kommt, welches identisch mit dem *Willan*schen Ekzem nichts weiter als eine artifizielle akute Dermatitis darstelle. Für *Unna* gibt es nur ein *chronisches Ekzem* im Sinne *Rayers*, welches unabhängig von äußeren Reizwirkungen bestehen kann und durch seine parasitäre Natur sich hartnäckig behauptet. Wohl anerkennt *Unna* akut entzündliche Symptome auf ekzematöser Grundlage, aber sie sind artifizieller Natur, interkurrente Erscheinungen, „Hautläsionen, auf die sich dann das (*Rayer*sche) Ekzem erst aufpflanzt". — Es ist unverkennbar, daß *Unnas* Auffassung, namentlich gestützt durch die zweifellos richtige Erkenntnis von mechanisch bedingten akut entzündlichen Erscheinungen auf chronisch ekzematöser Basis, nachhaltigsten Einfluß auf die gesamte Ekzemlehre gehabt hat; ganz besonders einleuchtend mußte ja die mechanische Genese der akut ekzematösen Veränderungen erscheinen, und in Anbetracht dessen, daß äußere Reize heterogenster Art zu solchen akuten Hautentzündungen führen, war es nicht verwunderlich, daß man auf Grund der Auffassung des wahren Ekzems als einer spezifisch gearteten chronischen Dermatose, alle jene akuten, anscheinend rein äußerlich bewirkten Zustandsänderungen als einen eigenen Symptomenkomplex, eben als Dermatitis davon abtrennte. Damit fiel zwangsläufig die Berechtigung der Annahme eines akuten Ekzems. Und *Unna* hat zweifellos recht, wenn er von seinem Standpunkte aus *Brocq* Inkonsequenz vorhält, wenn dieser am akuten Ekzem festhält, trotzdem er die artifiziellen Dermatitiden vom Ekzem abgetrennt wissen will. Merkwürdigerweise sind viele heutige Autoren den *Brocq*schen Ideen gefolgt und halten trotz Ausschaltung der artifiziellen Dermatitiden an einer akuten Form des Ekzems fest.

Hier ist der Ort, des von *Besnier* eingeführten Begriffs der *Ekzematisation* zu gedenken, da sich im wesentlichen damit der Symptomenkomplex der akuten Dermatitis deckt. *Besnier* versteht unter Ekzematisation die Gesamtheit der entzündlichen Reaktionserscheinungen an der Hautoberfläche, die objektiv wahrnehmbaren Vorgänge, die sich in Rötung, Schwellung, Papelbildung, Bläschenbildung, Exsudation, Krustenbildung, Exfoliation, Parakeratose, Parasteatidrose, sekundären Dermaveränderungen u. a. m. darbieten. *Die Ekzematisation ist der unmittelbare Ausdruck der geweblichen Veränderungen auf die das Hautorgan treffenden Schädlichkeiten hin*, sie ist die durch die Gewebsalteration ausgelöste und in Erscheinung tretende reaktive Entzündung; also das, was an morphologischen Veränderungen der direkten klinischen Beobachtung bei einer durch äußere oder innere Schädlichkeiten hervor-

gerufenen und unterhaltenen Entzündung der Haut zugänglich ist, wird als *Ekzematisation* bezeichnet.

Auch *Brocq* kennt und trennt eine *Ekzematisation* vom Ekzem; in ähnlicher, nur nicht ganz so umfassender Weise wie *Besnier*. Nach *Brocq* ist der objektive Symptomenkomplex des Ekzems repräsentiert in der mehr oder weniger ausgebildeten Vesiculation und in diesem Sinne spricht er von Ekzematisation als einer spezifischen Hautreaktion.

Der Begriff Ekzematisation hat viel Anklang in dermatologischen Kreisen gefunden und verhilft zu einer kurzen Kennzeichnung aller Erscheinungen akut entzündlicher Natur, welche auf dem Boden eines chronischen Ekzems sich abspielen. Strenggenommen bedeutet zwar *Besniers Ekzematisation* mehr und *Brocqs Ekzematisation* weniger als *akute Dermatitis*, aber der Sprachgebrauch hat es so gefügt, daß im wesentlichen diese Begriffe sich decken.

Wie verhält sich nun die Jetztzeit zu diesen Fragen? Wie schon gesagt, wird der Abtrennung einer akuten Dermatitis oder richtiger einer artifiziellen Dermatitis vom Ekzem vielfach das Wort gesprochen. Dennoch herrscht hier ein buntes Durcheinander, wie es schon in den Bezeichnungen zum Ausdruck kommt. Man spricht von Raupendermatitis und Sublimatekzem, von Jodoformekzem und Primeldermatitis. Von den schwedischen Zündhölzern mit ihrem Phosphorsesquichlorid, vom Hutledderersatz und dem gefärbten Pelzwerk über Arundo donax (Schilf) und den Rangobaumsaft, über Megalopyge opercularis bis zum Tetryl, Lobinol, Pyrethron, Prokain und ungezählten anderen Noxen werden die dadurch veranlaßten Hautentzündungen bald als Dermatitis, bald als Ekzem, bald promiscue als dermatitisches Ekzem oder ekzematöse Dermatitis bezeichnet, so daß von einer einheitlichen Nomenklatur und Auffassung hier keine Rede sein kann. Namentlich, sobald über der rein deskriptiven Schilderung des Krankheitsbildes hinaus seine nosologische Bewertung den Gegenstand der Erörterung bildet, wird vielfach auf den Terminus Ekzem zurückgegriffen, wobei entweder aus dem Zusammenhang oder auch aus direkten Ausführungen die Identität von Dermatitis und Ekzem hervorgeht.

Jesionek bespricht in einem eigenen Kapitel seines Buches das *Verhältnis der Dermatitis zum Ekzem*. Die artifiziellen Dermatitiden sind nach seiner Auffassung solche entzündlichen Dermatosen, welche eines spezifischen Gepräges entbehren; sie bieten sich vorzugsweise als flächenhaft ausgebreitete, mehr oder weniger stark exsudative, entzündliche Hyperämien dar, welche unter Schuppung sich rückzubilden pflegen. Rein reaktive Vorgänge! Im Gegensatz dazu aber bietet das zwar auch diffus flächenhaft sich ausbreitende Ekzem *primäre und obligate Epidermisveränderungen* dar. Im engen Anschluß an *Unna*sche Vorstellung wird als primäre alterative Veränderung eine solche der Epidermis

angesprochen. „In der Kombination dieser drei Erscheinungen“, so heißt es bei *Jesionek*, „in der Parakeratose, Spongiose und Akanthose untereinander und mit der Trias der reaktiven Erscheinungen innerhalb des Bindegewebes Hyperämie, Exsudation und Proliferation, welche einem jeden entzündlichen Krankheitsherde eigen sind, ist das Kriterium der ekzematösen Hautentzündung gelegen.“ Freilich kann auch *Jesionek* nicht darüber hinweg, daß bei lebhafter Hyperämie und Exsudation das Bild des Ekzems zugunsten der Dermatitis sich verwischt und verliert. Immerhin ist der bestimmende Faktor für die Differenzierung des Ekzems und der Dermatitis die *primäre Epithelalteration*, welche auch am Ende eines in Desquamation ausklingenden intensiven Ekzems von neuem in Erscheinung tritt; dabei wird aber ein akutes restlos heilendes Ekzem von *Jesionek* anerkannt. Es kann sogar durch ein und dieselbe Krankheitsursache das eine Mal eine Dermatitis, das andere Mal ein Ekzem ausgelöst werden, z. B. durch Jodoform und durch Licht.

Die Eigenart der ekzematösen Entzündung beruht auf inneren Bedingungen, welche angeboren sein können und in einer spezifischen chemischen Affinität des alterierten Gewebes zu bestimmten chemischen Bestandteilen der äußeren Noxen bestehen.

Von *Darier* wird das Fehlen jeder scharfen Grenze zwischen Dermatitis und Ekzem betont. Als *Ekzem* bezeichnet dieser Autor *das klinische Bild des Hebraschen Ekzems in seinem Gesamtverlauf*, welcher akut, chronisch oder rezidivierend sich gestalten kann. *Ekzematose* ist für ihn das *Besniersche Ekzem*, das wahre Ekzem, die Ekzemkrankheit, das diathetische Ekzem. *Ekzematisierung oder sekundäre Ekzematisation* ist die einer bestehenden Dermatose aufgepfropfte entzündliche Reaktion. Trotzdem *Darier* die artifizielle Entstehung des Ekzems hier anerkennt und unter den äußeren Ursachen mechanische, physikalische, chemische u. a. m. aufführt, beschreibt er in einem eigenen Kapitel die artifiziellen Dermatitiden gemäß ihrer Ursachen und beeinträchtigt auf diese Weise die Übersichtlichkeit der einschlägigen Materie hier wie andernorts in seinem Grundriß der Dermatologie. Aus der ganzen Art der *Darier*schen Darstellung erhellt die Komplexität der Ekzemfrage. Auf diese Schwierigkeiten hatte ja 1900 in *Paris* bereits *Jadassohn* nicht nur unter Hinweis auf die Bedeutung der bakteriellen Befunde, sondern auch gerade unter Betonung der fehlenden Anhaltspunkte in klinischer Beziehung hinsichtlich einer Trennung der Dermatitis und des Ekzems aufmerksam gemacht. Auch in seiner bekannten Arbeit über die *Toxikodermien* weist *Jadassohn* auf die große Ähnlichkeit und die innigen Beziehungen zwischen professionellen Dermatitiden und Ekzemen hin.

Pinkus, welcher in seinem vortrefflichen Referate aus dem Jahre 1906 bereits stark dazu neigte, das Ekzem als Krankheitsentität aufzugeben, hat nunmehr nach seinen jüngsten Auslassungen den Schritt ganz getan,

und erkennt im Ekzem keine eigentliche Krankheit mehr an, sondern „eine klinisch und histologisch gut definierte Hautreaktion disponierter Haut auf bestimmte entzündungserregende, von innen oder von außen an die Haut herankommende Reize“; die Entstehung eines sog. Ekzems setzt den Bestand einer verringerten Widerstandskraft gegen den erzeugenden Giftstoff voraus. Nach *Pinkus* gibt es demnach nur eine Ekzematisation oder eine Dermatitis, während der Begriff Ekzem hinfällig ist, insofern die traumatische Genese jeder einschlägigen Hautveränderung sich erweisen läßt.

Neuerlich hat *Török* das Verhältnis des Ekzems zur artifiziellen Hautentzündung und zur Impetigo erörtert, wobei er die pathogenetische und klinisch-morphologische Übereinstimmung der Ekzeme mit den artifiziellen Dermatitiden betont, und andererseits eine ekzematiforme Impetigo und den Epidermidosen ähnliche schuppende Hautentzündung von den eigentlichen Ekzemen abgetrennt wissen will; nach *Török* haben in der Klasse der Ekzeme nur solche Fälle zu verbleiben, bei welchen das artifizielle Element überwiegt bzw. deren Hautveränderungen dem Typus der artifiziellen Hautentzündung entsprechen. Für *Török* ist die artifizielle Dermatitis mit ekzematoiden Hautveränderungen nichts anderes als akutes Ekzem. Ob Ekzem oder Dermatitis läßt sich auf Grund klinisch-morphologischer Betrachtungen nicht entscheiden. Für beide Prozesse kommt auch pathogenetisch die verminderte Widerstandskraft oder Überempfindlichkeit der Haut gegenüber äußeren Einwirkungen in Frage. Mit dieser Feststellung ergibt sich die Identifizierung von Ekzem und Dermatitis. Unter Ausschluß also der durch pyogene Mikroorganismen hervorgerufenen impetigoartigen Dermatitiden und von amorphen, primär entzündlichen, sonst aber den Epidermidosen (Psoriasis, Pityriasis rosea und rubra, Seborrhoea corporis Duhring u. a. m.) entsprechenden Krankheitsprozessen resümiert *Török* dahin, „daß die zum Ekzem zu stellenden Prozesse flächenhafte Hautveränderungen vorzüglich der oberen Lederhautschichten sind, bei welchen das seröse Exsudat in die Epidermis eindringt, deren Zellen auseinanderdrängt und auf diese Weise zur Bildung von Bläschen und . . . zum Austritt des serösen Exsudates . . . führt. Die entzündeten Hautstellen . . . entstehen infolge der äußeren Einwirkung chronischer oder physikalischer Schädlichkeiten mäßigen Grades zumeist bei Individuen, bei welchen eine Überempfindlichkeit diesen Einwirkungen gegenüber vorhanden ist.“

Amerikanische Autoren neigen ebenfalls stark zu einer Identifizierung von Ekzem und Dermatitis. *Knowles* findet weder klinisch, histologisch noch pathogenetisch durchgreifende Unterschiede und schlägt vor, alle Ekzeme mit erkennbarer äußerer Ursache als Dermatitiden zu bezeichnen. In einer Diskussion *der dermatologischen Sektion der Americ.*

Medical Associat. im Anschluß an einen Vortrag von *White* über Ekzem wurde ziemlich allgemein mit einer gewissen Naivität offen erklärt, daß der Name Ekzem nur für Fälle von aus unbekannten Ursachen entstandenen Dermatitiden bewahrt bleiben solle. Das ist es ja, was auch verschleiert aus den gleichsinnigen Ausführungen anderer Autoren hervorgeht: eine wie gewichtige Rolle in der Beurteilung einer durch äußere Reize bewirkten Hautentzündung der ätiologische Faktor spielt. Danach setzt Dermatitis den Nachweis einer äußeren Noxe voraus, das eigentliche, wahre Ekzem bedarf einer solchen nicht. Geradezu typisch ist in dieser Hinsicht die Anschauung von *Pinkus*: alles das, was er bislang als Ekzem angesprochen, verliert alsbald den Anspruch auf diese Bezeichnung, sowie eine äußere auslösende Schädlichkeit sich hat feststellen lassen. In dieser rein ätiologischen Einstellung liegt eine gewisse Gefahr.

Eine Übersicht über die divergierenden Meinungen und ihre Stützpunkte ergibt sich aus der beigegebenen tabellarischen Zusammenstellung.

Dermatitis und Ekzem.

(Dualistische Auffassung.)

1. *Dermatitis* — eine stets äußerlich bedingte Hautentzündung.
   Ekzem — eine äußerlich und innerlich bedingte Hautentzündung.
2. *Dermatitis* — stets beschränkt auf die Zone der schädlichen Einwirkung.
   Ekzem — über die Zone der schädlichen Einwirkung hinauswachsend.
3. *Dermatitis* — entsteht auf normaler Haut und führt zur restitutio ad integrum.
   Ekzem — entsteht auf alterierter Haut und hinterläßt die Haut im alterierten Zustande.
4. *Dermatitis* — cessante causa cessat effectus.
   Ekzem — fängt an, wenn Dermatitis aufhört.
5. *Dermatitis* — leicht heilbar.
   Ekzem — schwer heilbar.
6. *Dermatitis* — beginnt histologisch mit Cutisveränderungen.
   Ekzem — beginnt histologisch mit Epidermisveränderungen.

Dermatitis oder Ekzem.

(Unitaristische Auffassung.)

1. *Dermatitis* — entsteht nicht obligat auf jeder Haut, Krankheitsbereitschaft erforderlich.
   Ekzem — desgleichen.
2. *Dermatitis* — kann über die Zone der schädlichen Einwirkung sich ausbreiten „springen“.
   Ekzem — desgleichen.
3. *Dermatitis* — verändert die Haut im Sinne erhöhter Empfindlichkeit.
   Ekzem — desgleichen.
4. *Dermatitis* — heilt nicht immer ab, wenn Schädlichkeit ausgeschaltet ist.
   Ekzem — geht unmerklich aus der Dermatitis hervor.
5. *Dermatitis*, *Ekzem* — gleiche Ursachen.
6. *Dermatitis*, *Ekzem* — zeigen histologisch keine Wesensverschiedenheit.

Die *ungleiche Bewertung* der einen oder der anderen Komponente seitens der einzelnen Forscher erklärt die Diskrepanz der Meinungen in der Beurteilung von Ekzem und Dermatitis. Während einerseits dem *auslösenden Faktor* die größte Bedeutung beigemessen wird, und mangels einheitlicher Ätiologie dem Ekzem der Charakter als Krankheitseinheit abgesprochen wird, ist andererseits die *Multiformität der klinischen Erscheinungen* für die gleiche Anschauung maßgebend. Wird aber hinwiederum eine einheitliche Krankheitsursache, wie z. B. von *Unna* angenommen, so ergibt sich eine Abtrennung klinischer Bilder vom Ekzem, welche den auf morphologischer Basis fußenden klinischen Beobachter als unmöglich und unzulässig erscheint.

Bei so geteilten Meinungen möge eine *analytische Betrachtungsweise* gestattet sein:

I. Vom rein *klinisch-morphologischen* Standpunkte aus betrachtet, ist das *akute Ekzem* als cyclisch ablaufendes hyperämisch-exsudatives Krankheitsbild anzuerkennen und da es sehr oft mit den chronisch-entzündlichen Veränderungen zusammen an einer oder an verschiedenen Hautstellen vorkommt, da die sog. Ekzematisation beim chronischen Ekzem eine alltägliche Erscheinung bildet, so kann, rein klinisch betrachtet, die Einteilung der als ekzematös geltenden Veränderungen in ein *akutes und chronisches Ekzem* als *gerechtfertigt* erachtet werden.

Tatsächlich besteht ja zwischen akuter und chronischer Entzündung keine Wesensverschiedenheit, sondern allenfalls graduelle Abstufungen, wie noch auf der *Göttinger Pathologentagung* (1923) von *Lubarsch* betont wurde, indem das Auftreten schubweise kommender oder andauernd akuter Prozesse als Grundlage der chronischen Entzündung bezeichnet wurde. Auch *Marchand* vertritt solche Meinung. Aus *Hammers* Konstituierung eines pathologischen Gleichgewichtes, das in der gleichmäßigen Spannung von Angriffs- und Abwehrbestrebungen sich darstellt, ergibt sich ebenfalls der unmittelbare Zusammenhang akuter und chronischer Entzündung.

Da wir nun geneigt sind, das pathologische Geschehen beim Ekzem als verhältnismäßig reinen Ausdruck des Entzündungsvorganges zu betrachten, so kann auch die theoretische Abstraktion nur zur Anerkennung eines akuten und chronischen Ekzems als Formen eines wesensgleichen Vorganges führen.

II. *Vergleichend-pathologisch* lassen sich wohl Analogien zu den klinischen Bildern eines akuten und eines chronischen Ekzems beibringen: wenn das akute Ekzem mit der Bildung von Bläschen einhergeht, welche alsbald platzen, zu nässenden Stellen führen und dann prompt abheilen, während beim chronischen Ekzem analoge Efflorescenzen langsamer verlaufen, schubweise auftreten und nicht zur restlosen Verheilung sondern zur Konfluenz gelangen, so liegt es nahe, vergleichsweise an

den *Pemphigus vulgaris* zu denken, bei welchem eine akute Form mit zur Abheilung gelangenden Blasen der chronischen Form des Pemphigus foliaceus zur Seite steht; beide oft im Beginn einheitlich, erst im Verlaufe sich differenzierend. Oder wenn ein *Pemphigoid Jadassohn* in umschriebenen Blasen streptogener Natur neben einer *Dermatitis exfoliativa Ritter* steht, so auch hier gleichartige, nicht nur ätiologisch übereinstimmende, sondern auch klinisch-morphologisch — nur graduell verschiedene Krankheitsformen.

III. *Ätiologisch* und *pathogenetisch* betrachtet erfordert die Dermatitis wie das chronische Ekzem eine Kombination exogener und endogener Einflüsse: Krankheitsbereitschaft oder Überempfindlichkeit, chemische Abgestimmtheit, gegenüber der Norm veränderte Einstellung auf äußere Reize im weitesten Sinne des Wortes, sind bei beiden Krankheitsformen erforderlich, damit ein von außen kommender Reiz gleichsam den Resonanzboden für seine pathologische Entfaltung findet. Nur so ist es verständlich, daß nicht sämtliche Angestellte eines technischen Betriebes in gleicher Weise erkranken, wenn sie derselben nachweisbaren Schädlichkeit ausgesetzt sind.

Es vermag eine kurzdauernde einmalige Schädigung bei vorübergehender innerer Krankheitsbereitschaft denselben pathologischen Zustand hervorzurufen, welcher eintritt, wenn die beiden Faktoren dauernd einwirken, der einzige Unterschied ist der Ablauf der Erscheinungen im ersten Falle mit dem Verschwinden der äußeren und inneren Krankheitsbedingungen und die Fortdauer der gleichen Symptome bei dauernder Reizwirkung. Die Schwierigkeit besteht nur in dem Nachweis des Bestehens oder Verschwindens der einen oder der anderen Schädlichkeit.

Mechanische, chemische, thermische, bakterielle und aktinische Einflüsse sind imstande, eine akut entzündliche Hautaffektion hervorzurufen. Sie verschwinde nach Ausschaltung des schädlichen Agens nicht, sondern führe zum Bilde des chronischen Ekzems. Dann soll als präekzematöse Dermatose die akute Dermatitis das eigentliche Ekzem erst ausgelöst haben! Aber wer will sagen, ob nicht die infolge der akuten Entzündung sensibilisierte Haut nunmehr allgemein überempfindlich geworden, nicht nur auf greifbare Noxen, sondern auch auf physiologische Reize reagiert! Wenn dem aber so wäre, wo wäre dann ein Unterschied zwischen artifizieller Dermatitis und nichtartifiziellem Ekzem! *Reiz bleibt Reiz, ob derselbe empirisch als pathogen bekannt oder ob er in dem alltäglichen Lebensmilieu enthalten ist;* die innere Krankheitsbereitschaft kann dabei dieselbe bleiben oder sie wird graduell gesteigert, wozu vielleicht auch die Abwandlung spezifischer in allgemeine Überempfindlichkeit gerechnet werden kann. Hat doch auch kürzlich *Lubarsch* solchen Gedanken Ausdruck verliehen, wenn er aussprach, daß physio-

logische Reize als pathologische Reize nach vorausgegangenen, multiplen, akuten Entzündungen wirkten.

Wenn auf einer anatomisch und funktionell intakten Haut durch pyogene Mikroben ein akut-entzündlicher Prozeß entsteht und nunmehr durch Eiweißtoxikose als Toxin-Antitoxinwirkung Bläscheneruptionen sich entfalten — das Bild des akuten Ekzems — und wenn nun infolge der erzeugten Allergie, wie sie neuerlich von *Rajka* und *Török* experimentell nachgewiesen wurde und ihren Ausdruck in der Keimfreiheit der Reaktionsprodukte findet, ekzematöse Erscheinungen, durch welche Reize auch immer nicht nur im Bereich der ursprünglich erkrankten und nun frisch angegriffenen Regionen, sondern auch an entfernt davon liegenden Körperstellen auftreten — das Bild des chronischen Ekzems — so ist an der ätiologischen Einheitlichkeit des Prozesses nicht zu zweifeln, während vom klinischen Standpunkte aus erhebliche Bedenken entstehen müßten, sofern man nicht akute Dermatitis und Ekzem als wesensgleiche und einheitliche Krankheitsprozesse erachtete.

So führt uns denn auch diese analytische Betrachtungsweise zum *synthetischen Aufbau* der fraglichen Krankheitsbilder und zu dem Ergebnis, daß klinisch-morphologische Einheitlichkeit nicht durch einseitig ätiologisch-pathogenetische Betrachtungsweise als wertlos vernachlässigt werden darf, wie andererseits eine einheitliche Ätiologie dazu führen kann, morphologisch-klinisch nicht ohne weiteres zu vereinigenden Krankheitsbildern zur Wesensgleichheit zu verhelfen.

So sehr sich daher auch in ihren extremen Erscheinungen, Vorgängen und Entstehungsmechanismen Dermatitis und Ekzem verschiedenartig ausnehmen, so führen doch die konkrete Betrachtung der häufigsten Krankheitsbilder einschlägiger Art ebenso wie die abstrakte Feststellung der ihnen zugrunde liegenden pathologischen Auswirkung zur Auffassung ihrer einheitlichen Natur, — zur Identifizierung von Dermatitis und Ekzem und damit zur Anerkennung eines akuten und chronischen Ekzems. —

Es wäre nun aber verfehlt anzunehmen, daß mit solcher grundsätzlichen Gleichsetzung von Dermatitis und Ekzem die ganze Komplexität der Auffassung des Ekzembegriffs und der Ekzemkrankheit der Lösung entgegengeführt sei.

Die Feststellung der exogenen und endogenen Reizfaktoren und ihre Korrelation bilden ein Problem, von dessen Lösung noch keine Rede sein kann und infolgedessen ist auch eine befriedigende allumfassende Definition des Ekzembegriffs vorläufig noch nicht möglich.

Wie auf der einen Seite bei Prädominanz exogener Schädlichkeiten eine kaum in Betracht kommende Krankheitsbereitschaft des Organismus in einfachster Form vorhanden sein kann, so kompliziert kann andrerseits der Mechanismus des inneren Konditionismus sein bei nicht greifbarer und vielleicht den Rahmen des Physiologischen kaum überschreitender äußerer Noxe — in Hinblick auf die Ekzementstehung. Naturgemäß spielen die noch ungeklärten ätiologischen Ver-

hältnisse bei der Begriffsbestimmung eine Rolle, indem je nach Annahme eines bestimmten und wohlumgrenzten Agens oder einer Polymorphie der Ursachen auch die Auffassung von der Natur des Ekzems sich verschieden gestalten wird. Wer, wie *Unna* und seine Schüler an die parasitäre Natur des Ekzems glaubt, wird leichter zu einer klaren Auffassung des Ekzembegriffs gelangen als z. B. die Franzosen, für die, um mit *Brocq* zu reden, das Ekzem das Spiegelbild des Lebens ist, der Reflex der Konstitution und der jeweiligen Disposition des Individuums auf sein Hautorgan.

Die Ekzemkrankheit kann unabhängig von ihren Äußerungen auf die Haut gedacht werden, es gibt *potentiell latente Ekzematiker,* es gibt Ekzeme sine exanthemate, ähnlich wie es einen Scharlach ohne Exanthem gibt.

Wenn *Kromayer* einmal gesagt hat, daß man alle Ereignisse *vor* einer Krankheit mit „*Ätiologie*" und *nach dem Beginn* der Krankheit mit „*Pathogenese*" bezeichnen könne, sofern diese Ereignisse natürlich mit der Erkrankung in kausalem Zusammenhang stehen, so ergibt sich aus der Nutzanwendung solcher Vorstellung beim Ekzem eine überwältigende Fülle von Möglichkeiten, wenn man beispielsweise nur an die keimplasmatisch bedingte Konstitution und die erworbene Disposition und bei letzterer wiederum an die örtlich und zeitlich begrenzten Arten einerseits und an die allgemeinen andauernden andererseits denkt. So wie die Verhältnisse heute liegen, wo kein Organ und kein System des menschlichen Organismus existiert, welches nicht zu den ekzematösen Erscheinungen in Beziehung gebracht würde, gestaltet sich tatsächlich die Ekzemerkrankung zu einem außerordentlich komplizierten pathologischen Erlebnis.

Es gibt anerkannt sichere parasitäre Hauterkrankungen, deren Infektiosität minimal ist, weil die individuelle Empfänglichkeit fast alles dabei bedeutet und wiederum solche, deren Infektiosität für die Menschheit fast obligat ist, mindestens in gewissen Alterstufen, weil eine phylogenetisch bedingte allgemeine Prädisposition vorhanden ist; hier herrscht also eine weite Spannung zwischen geringfügigster und hochgradigster Übertragungsmöglichkeit bei wesensgleichen Affektionen — in gleicher Weise bietet sich auch bei der Ekzemerkrankung ein breites Band von Entstehungsmöglichkeiten dar, an dessen einem Ende die exogen bedingte und an dessen anderem Ende die endogen bedingte Reizwirkung sich befindet. Ist bei den pathogenen mykotischen Hautprozessen durch die als einheitlich feststellbare exogene Schädlichkeit an und für sich die Forschung in genannter Richtung leichter und durch Tierversuche zu fördern, so ist beim Ekzem angesichts der schon so variablen, äußeren ätiologischen Komponenten die Abgrenzung ihrer reaktiven Bewirkungen wesentlich erschwert; um wieviel mehr angesichts der die ganze Pathologie umfassenden Beziehungen der inneren Zustandsänderungen zu der anatomischen und funktionellen Beschaffenheit der Haut. Es erübrigt sich hier ein weiteres Eingehen auf diese die Pathogenese des Ekzems nahe berührenden Fragen.

Nur das soll hier daraus hervorgehen, daß keine unüberbrückbare Differenz zwischen der akuten Dermatitis und dem chronischen Ekzem besteht, welches letztere erworben oder von den Eltern vererbt, jahrelang seit frühester Kindheit bis in das höhere Lebensalter hinein periodisch auftritt und auf konstitutioneller Basis demgemäß vorwiegend beruht: es muß dabei nur dem Umstande Rechnung getragen werden, daß die Korrelation äußerer und innerer Reize innerhalb weitester Grenzen gegeben ist und zwischen pathologischen und physiologischen Reizen und Bedingungen eine scharfe Scheidung nicht besteht.

Durch die in der Gegenwart besonders aktuellen Fragen der inneren Sekretion, der pluriglandulären Wechselwirkungen, der Stoffwechselanomalien, der sympathicotonischen und vagotonischen, der angioneurotischen Zustände in ihrem Verhältnis zur Haut und deren Erkrankungen ist es wohl bedingt, daß das Interesse an der konstitutionellen Beschaffenheit des Hautorgans an sich bei der Beurteilung der Wesensart der Dermatosen etwas in den Hintergrund gedrängt ist. Freilich ist ja auch mit der Feststellung solcher greifbarer konstitutioneller Hautanomalie die Fragestellung nur verschoben, nicht gelöst. Immerhin ist für die Pathogenese und Begriffsbestimmung vieler erworbener Hautleiden angeborene oder erworbene Anlagebeschaffenheit der Haut von einiger Bedeutung, wenn z. B. die *Ichthyosis* in ihren leichteren Formen nach der Auffassung von *Riehl* und seinen Schülern einen zweifellos begünstigenden Faktor für die Entstehung der Ekzeme abgibt; wenn *verminderter* oder *vermehrter Pigmentgehalt* der Haut für die Intensität bestimmter entzündlicher Hauterscheinungen von Wichtigkeit erscheint, wenn nach *Kreibich* vitiliginöse und leukodermatische Haut eine *Unterempfindlichkeit* und deren pigmentierte Randzonen eine *Überempfindlichkeit* gegen Entzündungsreize aufweisen.

In diesem Sinne nun erfordert eine Veranlagung der Haut besonderes Interesse — das ist die *Seborrhöe.* Denn im Zusammenhang mit der diese Anomalie kennzeichnenden Fettabsonderung steht das *seborrhoische Ekzem,* der von *Unna* 1887 zuerst präzisierte Krankheitsbegriff. Wohl waren einschlägige Krankheitsbilder auch schon vorher gekannt und beschrieben, aber die Wesenseigentümlichkeit solcher Veränderungen mit bewußter Klarheit auf seborrhoische Zustände zurückgeführt zu haben, ist füglich das Verdienst von *Unna.* Nun ist freilich dieser Ekzemart der Kampf der Meinungen gewissermaßen schon in die Wiege gelegt, denn es herrscht keineswegs Klarheit über das, was als Seborrhöe anzusprechen ist. Daß das alles beherrschende und wichtigste Spezialsymptom ein abnorm hoher Fettgehalt beim seborrhoischen Ekzem ist, wird wohl allgemein anerkannt. Daß aber dieses Fett einer vermehrten Talgdrüsensekretion seinen Ursprung verdankt, darüber herrscht bereits vielfach Meinungsverschiedenheit.

Unna selbst nimmt mit *Besnier* an, daß die Symptome des fettigen Katarrhs von der Talgdrüsengegenwart unabhängig vorkommen und vielmehr von der öligen Hyperidrosis — der *Besnierschen Steatidrosis* beherrscht werden. Schon 1901 sprach sich *Unna* dahin aus, daß es sich zudem gar nicht einmal um eine einfache Hypersteatidrosis, sondern vielmehr um eine *Parasteatidrosis* handele, um eine diffus in die obersten Hautschichten eingelagerte Fettsubstanz. Und 1921 spricht sich *Unna* dahin aus, daß durch ein Übermaß der Bildung von Talgsekret, Knäuel-

sekret und Zellfett im Sinne eines Cholesterinesters das seborrhoische Ekzem ausgezeichnet sei. Die von der Wiener Schule ursprünglich vertretene Meinung also, in der Seborrhöe nur das Ergebnis einer gesteigerten Talgdrüsenproduktion zu erblicken, würde demnach gewissermaßen nur als pars pro toto gelten können, indem auch aus anderer Quelle das Fett stammt.

Es wird auch in Abrede gestellt, daß die sog. von *Hebra* angenommene *Seborrhoea sicca* als solche gelten könne; sie soll gar nicht in Beziehungen zur Talgdrüsenabsonderung stehen. Nach *Török*, *Whitfield* und *Sabouraud* u. a. stellt diese Seborrhoea sicca nur eine Epidermisdesquamation, eine schuppende Verhornungsanomalie dar; nach *Jackson* und *Mc Murtry* sind dem *Sabouraudschen Einteilungsprinzip* zufolge zu unterscheiden: eine ölige und trockene Seborrhöe, eine Pityriasis simplex capitis ohne entzündlichen Charakter, eine Pityriasis steatoides mit entzündlichen Symptomen als Folgezustand der nicht entzündlichen Form, endlich die Dermatitis seborrhoica.

Daß eine *Seborrhoea sicca* nicht ohne weiteres zu verneinen ist, scheint doch aus den Untersuchungen von *Pinkus* schon hervorzugehen, welcher bei dieser Form in den Schuppen $^3/_5$ Fett und $^2/_5$ Epidermiszellensubstrat nachzuweisen vermochte; wenn aber diesem Zustande die Bildung wenig fetthaltiger, mehlartiger glänzender Schüppchen vorausgehen soll (*Riehl*), so wäre doch zu untersuchen, ob nicht neben einer Seborrhoea sicca tatsächlich ein durch anormale Verhornung ausgezeichneter Krankheitsprozeß im Sinne einer Pityriasis sicca capillitii besteht und für sich registriert werden muß. Eine mikroskopische Untersuchung der verhältnismäßig trockenen Schuppen, wie sich solche bei einem Defluvium capillitii oder auch ohne solches vorfinden, ergibt bei mikroskopischer Untersuchung meist einen ganz deutlich gesteigerten Fettgehalt.

Von *Darier* wird zwischen *Seborrhöe* und *Kerosis* unterschieden. Als *Kerosis* wird eine Zustandsänderung der Haut bezeichnet, deren klinische Merkmale eine schmutziggelbe bis graue Hautfarbe, deutlich hervortretende Follikelmündungen und eine leichte Hautverdickung bilden. Anatomisch walten Hyperkeratose und ein abnormer Fettgehalt der Hornschicht vor. Ihre Verbreitung entspricht der der Seborrhöe; ihre Ursachen sind mannigfaltig: Vererbung und sexuelle Störungen neben Stoffwechselstörungen stehen dabei im Vordergrund. Demgegenüber betrachtet *Darier* die Seborrhöe als eine der Haupterscheinungen der Kerose und erblickt ihr Wesen in einer gesteigerten Talgdrüsenfunktion.

Audry spricht der Seborrhöe ebenfalls eine übermäßige Talgdrüsenentwicklung zu, während *Besnier* den Talg- und Schweißdrüsen eine gesteigerte Funktion im Sinne *Unnas* beimißt.

Unna hat dann überhaupt die Beziehungen seines seborrhoischen Ekzems zur präexistenten Fettanhäufung in Frage gestellt und die

Meinung geäußert, daß die Efflorescenzen selbst auf die Fettproduktion *aktiven Einfluß* haben, daß die individuelle Steatidrose erst durch das Bestehen des seborrhoischen Ekzems provoziert wird. Damit erscheint naturgemäß die Eigenart des seborrhoischen Ekzems in ganz anderem Lichte. Ergänzende und bestätigende Befunde hat dann *Cedercreutz* mitgeteilt, welcher bei Parakeratose in den oberflächlich gelegenen Epithelien und in der parakeratotischen Hornschicht feine Fetttröpfchen nachweisen konnte, welche sich auch intercellulär vorfanden. *Cedercreutz* äußert sich dahin, daß in den parakeratotischen Zellen das Fett selbständig erzeugt würde. In Ergänzung dieser Erhebungen konnte bei seborrhoischen Ekzemen und seborrhoischen Warzen *Kreibich* Lipoidgehalt in den Endothelien der Papillargefäße auf der Cutis-Epidermisgrenze und in den para- oder hyperkeratotischen Schuppen nachweisen.

Die Eigenart der seborrhoischen Ekzeme drückt sich jedenfalls in dem abnorm hohen Fettgehalt der Efflorescenzen aus, sei es nun, daß der Überschuß an Fett aus funktioneller Drüsentätigkeit sich herleitet, sei es, daß es ein Eigenprodukt der Gewebe darstellt.

Wesentlich ist nun die Frage, ob das *seborrhoische Ekzem* als eine pathologische Eigenart *eine selbständige Stellung* beanspruchen darf oder ob es nur eine Abart, eine Variante des gewöhnlichen Ekzems darstellt, indem, wie *Unna* sich einmal ausdrückt, die Seborrhöe nur ein *Symptom* des Ekzems etwa analog dem Nässen vorstellt. *Unnas* Auffassung macht sich *Jesionek* zu eigen, indem er zu dem Ergebnis kommt, daß die „Erreger des fettigen Katarrhs sich mit Vorliebe dort etablieren und zu krankhaften Reaktionserscheinungen Veranlassung geben, wo auf fettige und auf nicht fettige Haut mechanische und chemische Schädigungen einwirken, die den normalen Fettgehalt alterieren“. Beim *Unna*schen Ekzem ist nicht so sehr die Beziehung zu den Talgdrüsen im Vordergrund stehend als es vielmehr die „krankhafte Alteration der epidermalen Verfettung ist, welche das pathologische Bild beherrscht“.

Wenn man die Literatur der letzten 10—12 Jahre auf Schilderungen des seborrhoischen ekzematösen Symptomenkomplexes hin durchmustert, so ergibt sich keine reichliche Ausbeute; es interessieren dem Zuge der Zeit entsprechend vielmehr pathologische und kausale Faktoren als klinisch-morphologische Eigenarten. Meist handelt es sich gegebenenfalls um Vorstellung unklarer Krankheitsbilder in dermatologischen Gesellschaften, welche zu Meinungsäußerungen über die Abgrenzung des seborrh. Ekzems von ähnlichen Dermatosen Anlaß bieten. Dabei tritt der Mangel jeglicher einheitlichen Auffassung zutage; eine Beobachtung, die vielleicht nicht überrascht, wenn man die eigene Vorstellung von dem, was als Ekzema seborrh. *schon* und *noch* zu bezeichnen ist, dabei berücksichtigt. Namentlich beim akademischen Unterricht ergibt sich immer wieder die Schwierigkeit einer scharfen Abgrenzung und einer präzisen

Definition dessen, was unter den Begriff des seborrh. Ekzems fällt. Dazu trägt nun, wie es uns scheinen will, die weitgehende Verquickung mit den Bildern des nicht seborrhoischen Ekzems nicht unerheblich bei. Wenn auch die Anerkennung der drei Anfangstypen: des gelben Flecks der seborrh. Borke und des weißen schuppigen Flecks noch angängig erscheinen mag, so führt doch die angeblich leichte Umwandlung seborrh. Höhetypen in die der gewöhnlichen Ekzeme: in das intertriginöse, krustöse, herpetoide und nässende, in das palmare, pilare und Nagel-Ekzem in uferlose Weiten und wer auch immer noch auf morphologisch-klinische Symptomatologie als wichtiges Glied in der Kette differentialdiagnostischer Erwägungen einigen Wert legt, wird schwerlich in der Lage sein, ein scharfumrissenes Bild vom seborrhoischen Ekzem in sich erstehen zu lassen.

Es dürfte anerkannt werden, daß die entzündlich-exsudativen Erscheinungen bei den möglichst unbeeinflußten anfänglichen Krankheitsformen des seborrhoischen Ekzems nicht sehr ausgesprochen sind, und *Unna* hebt ja auch selbst diesen Umstand gebührend hervor, wenn er die Verfettung der kranken Hautstellen gerade dem Nässen gegenüber als feindlich bezeichnet und umgekehrt bei einem durch heftige äußere Reize erzwungenem Nässen eine Abschwächung oder Aufhebung des Fettgehaltes notiert.

In dieser Richtung erscheinen die Untersuchungen von *Kutznitzky* bemerkenswert, welcher zeigen konnte, daß durch Bromverabreichung eine Verringerung der Hauttalgabsonderung erfolgte, wodurch Entzündung im Follikelapparat begünstigt wird, während andererseits durch Versuche von *Czerny* erwiesen wurde, daß bei Kindern durch erhöhte Fettzufuhr, z. B. in Gestalt von höheren Lebertrandosen, Gesichts- und Kopfekzeme in auffallender Weise gehäuft auftraten. Da nun festgestellt werden konnte, daß *erhöhte Fettzufuhr zu einer Verringerung der Hauttalgsekretion führt*, so kann in bezug auf die Acne wie auch in Hinblick auf manche Ekzeme in dieser Beschränkung der Hauttalgsekretion ein Moment erblickt werden, welches für die Wechselwirkung dieser Hautfunktion mit einer etwa vorhandenen Bakterieninvasion in Betracht kommt. Ohne auf die Frage der Art dieser Korrelation hier einzugehen, sei nur so viel bemerkt, daß in der physiologischen oder gesteigerten Hautfettabsonderung bei entsprechenden Krankheiten ein Vorgang der Defensio, allerdings eine Abwehr „mit unzulänglichen Mitteln" zu erblicken ist und in diesem Sinne würde sich auch der abgemilderte entzündlich-exsudative Charakter der seborrhoischen Ekzeme erklären lassen können.

Beim Versuch, ein wohlumgrenztes und wesenseigenes klinisches Bild von dem seborrhoischen Ekzem zu entwerfen, lassen sich als fundamentale Erscheinungen anführen: die gelbrote Farbe, die fettigen

Schuppen und Krusten, die meistens schärfere Abgrenzung der einzelnen Herde, eine Neigung zur Bildung von Halbkreisen, Ringen und Girlanden, die häufige Anbildung um die Follikel der Haut, die Lokalisation an bestimmten Prädilektionsstellen. Die Kombination mehrerer Symptome sichert die Diagnose, während an und für sich der einzelne Faktor keine Bedeutung beanspruchen kann.

Immerhin darf der durch die fettige Imbibition bedingten gelblichen Tönung der seborrhoischen primären Efflorescenzmorphen eine überwiegende diagnostische Bedeutung zugesprochen werden. Solche Herde, wie sie *Unna* so treffend schildert: einseitig sanft, anderseitig steil abfallende, an erster Stelle besonders deutlich gelbgrau, reingelb oder gelbrötlich gefärbte Papeln mit den wachsartig-plastischen, lockeren Krusten und Schuppen, das Ganze wenig juckend, wenig Neigung zum Nässen und stärkerer Entzündung überhaupt bekundend — das sind in der Tat die Merkmale, welche allerseits wohl als besonderer Typus eines ekzematösen Prozesses anerkannt worden sind. Unter Zugrundelegung dieser in allen ihren Auswirkungen vom übermäßigen Fettgehalt abhängigen Erscheinungen ist das Krankheitsbild des seborrhoischen Ekzems in sich abgeschlossen und es würde sich nur noch darum handeln, seine nosologische Wertung und seine Stellung dem gewöhnlichen Ekzem gegenüber zu bestimmen.

Wird außer der geschilderten klinischen Eigenart der Erscheinungen an der Haut noch die Lokalisation berücksichtigt und hier insbesondere den mit Talgdrüsen besonders reich ausgestatteten Gegenden, wie sie *Arnozan* als typisch nachzuweisen vermochte, Beachtung geschenkt, so entwickelt sich immer mehr ein wohlcharakterisiertes Krankheitsbild, das in dieser Begrenzung eine Sonderstellung beanspruchen darf. Wenn dem aber so ist, daß die talgdrüsenreichen Gegenden als seborrhoische Prädilektionsorte zu gelten haben und wenn die Beteiligung des Follikelapparates der Haut am seborrhoischen Prozeß einen selten oder nie zu vermissenden Befund darstellt, so kann füglich der Einbeziehung palmarer und plantarer Ekzeme ebensowenig wie derjenigen callöser Formen das Wort gesprochen werden.

Es steht und fällt die Berechtigung des Begriffs „*seborrhoisches Ekzem*" als eigenartige Krankheitsform mit der möglichen Differenzierung von anderen Krankheitsbildern, insbesondere von den gewöhnlichen Ekzemen; ist der Übergang, der Wechsel, das Verbundensein, die Abhängigkeit der beiden Ekzemarten so innig in- und miteinander verwoben, daß ihre klinische Differenzierung zur Unmöglichkeit wird, ist dazu noch das pathologisch-anatomische Substrat sowie das ätiologische Agens beider Formen übereinstimmend, so scheint schlechterdings eine brauchbare Handhabe für eine Scheidung des seborrhoischen vom gewöhnlichen Ekzem nicht zu Gebote zu stehen. Tatsächlich macht

ja auch *Unna* ätiologisch keinen Unterschied zwischen den beiden Ekzemarten und auch pathologisch-anatomisch sollen sich bei beiden Formen in gleicher Weise die charakteristischen Symptome der Spongiose Akanthose und Parakeratose finden.

Auf die differierenden Anschauungen in *ätiologischer* Beziehung, wie sie sich an die Namen eines *Sabouraud, Brocq, Hallopeau, Audry, Neißer, von Hoorn, Pinkus, Ledermann* u. v. a. knüpfen, ist hier nicht einzugehen; nur so viel sei gesagt, daß irgendeine Einheitlichkeit in der Auffassung eines bestimmten Erregers bis heute nicht erzielt ist, daß aber andererseits vorzugsweise auf Grund klinischer Erwägungen an der parasitären Natur des Eczema seborrh. viel weniger gezweifelt wird als an der ätiologischen Bedeutung pathoforer Mikroorganismen beim gewöhnlichen Ekzem. Schon auf dem Pariser Kongreß 1900 hat *Neißer* ganz bestimmt den Standpunkt vertreten, daß im seborrhoischen Ekzem eine *Dermatomykose* vorliegt. Solange indessen nicht der sichere Beweis einer wenn auch noch so sporadischen Kontagiosität oder die Möglichkeit einer Übertragung auf Tiere besteht, kann angesichts des Mangels eines spezifischen weder mikroskopisch noch kulturell nachweisbaren Erregers die Anschauung von der parasitären Natur lediglich heuristische Bedeutung haben.

Denn dieselben klinischen Eigentümlichkeiten, welche für die parasitäre Natur des seborrhoischen Ekzems ins Feld geführt werden, würden, wie von *Unna* mit vollem Recht betont wird, auch für die *Psoriasis* Geltung haben. Tatsächlich hat ja nun *Unna* auch eine Wesenseinheit seines *Ekzema seborrhoic. psoriatiforme nummulare et confluens mit der Psoriasis* behauptet, indem er diese als „eine extreme, und zwar extrem fettlose Modifikation des sehr variablen psoriatiformen Höhetypus des seborrh. Ekzems“ ansieht.

Trotzdem nun in neuerer Zeit namentlich atypische Psoriasisfälle von *Hammer, Haslund, v. Zumbusch* und seinen Schülern u. a. m. im Sinne stärker entzündlich-exsudativer Dermatosen — es sei an Pustelbildung, impetigo-herpetiformis- und dermatitis-herpetiformis-ähnliche Bilder erinnert — mitgeteilt sind, besteht doch im großen ganzen noch keine Neigung, die Wesenseinheit von Psoriasis und Ekzem anzunehmen. Einerseits weisen ja jene atypischen Fälle von Psoriasis eher zu den Pyodermien Beziehungen auf als zum Ekzem und andererseits entspricht ja gerade ein *Mangel* gesteigerter entzündlich-exsudativer Vorgänge der Eigenart des seborrh. Ekzems, wie oben ausgeführt wurde. Die Korrelation zwischen Psoriasis und seborrh. Ekzem stützt sich denn auch beiderseits viel mehr auf in ihrer Intensität abgeschwächte Formen und hier kommen dann tatsächlich Krankheitsbilder gelegentlich zur Beobachtung, welche als fließende Formen, als Übergangsfälle erscheinen können. Scharf umschriebene *gelbrote* Herde mit asbestglänzenden Schuppen und capillarer Basisblutung einerseits und weniger scharf abgesetzte, über den ganzen Körper verbreitete, vielfach konfluente *braun-* bis *blaurote*, leicht erhabene Fleckbildungen mit dünner lockerer, nicht aus lamellösen Massen bestehender Schuppung andererseits, über

dem Sternum und interscapular lokalisierte gelbrote, annuläre und halbkreisförmige scharf umschriebene Herde untermischt mit lebhaft roten nummulären scheibenförmigen Efflorescenzen mit trockenen weißlichen Schuppen am gleichen Ort, kleieförmige und kleinlamellöse Kopfschuppung, Jucken und gelbrosafarbene circumscripte, ganz gering schuppende Herde an der Stirn, wie im Falle *Sieben* — solche und ähnliche Krankheitsbilder lassen *Unnas* Auffassung von der Wesensgleichheit des Ekzema seborrh. und der Psoriasis verständlich erscheinen.

Bei aller Anerkennung fließender Formen zwischen Ekzema seborrhoicum und Psoriasis ist grundsätzlich eine Trennung dieser Krankheiten aufrechtzuerhalten, zumal weder pathogenetisch noch ätiologisch eine einheitliche Beurteilung der beiden Prozesse statthaft ist. Sollte sich einst ergeben, daß das pathologische Geschehen bei beiden Krankheiten von einer höheren Warte aus, als es die klinische Betrachtung heute gestattet, eine Synthese etwa im Sinne einer konstitutionell bedingten Funktionsanomalie auf bestimmte Reize hin, zuließe, so möge man die Exaktheit, die in der Verneinung solchen Zusammenhangs auf Grund heutiger Wissenschaft liegt, nicht verkennen und schelten.

Groß ist die Zahl der Dermatosen, welche in mehr oder weniger enge Beziehung zum Ekzema seborrhoic. gebracht worden sind: es braucht nur an die psoriasiformen Seborrhoide von *Brocq*, an die ekzematischen Seborrhoide *Audrys* an die Steatidrodermien von *Besnier*, an die Pityriasisformen, an die psoriasiformen Parakeratosen, die Pityriasis rosea *Gibert*, die Parapsoriasis, die Pityriasis rubra subacuta benigna und gravis, die Seborrhoea corporis *Dubring*, die Pityriasis praesternalis et interscapularis, die Dermatitis figurata medio-thoracica oder Seborrhoea medio-thoracica, an die prämykotischen Erythrodermien, u. a. m. erinnert zu werden, um zu zeigen, daß hier eine fast überwältigende Fülle von Beobachtungsmaterial vorliegt, dessen Sichtung ja zum großen Teil schon erfolgt ist, daß aber zum anderen Teil doch noch der Klarstellung harrt.

In den Kreis der differentialdiagnostisch wichtigen Dermatosen wird verhältnismäßig selten eine Hautveränderung einbezogen, welche deshalb hier *besonders* hervorgehoben sei, das ist — der *Lichen scrophulosorum.*

Bekanntlich neigt man ja heute dazu, dieses Leiden aus der Lichengruppe auszuscheiden. Mit Recht! nicht nur in Hinblick auf seine Ätiologie und Pathogenese, sondern auch klinisch-morphologisch ist solche Trennung gerechtfertigt. Der Lichen scrophulosorum entbehrt ja oft des konformen Knötchentypus, indem einerseits Pustulation vorhanden sein kann, andererseits aber — und das interessiert hier mehr — unter dem Bilde kleinster follikulärer blaßroter Knötchen und mehr verwaschener gelbroter bis braunroter leicht schuppiger Flecke oft in Halbkreis- oder Ringform solches Exanthem sich anbildet. Ist dann eine Lokalisation, wie nicht selten, noch vorzugsweise an Prädilektionsstellen der Seborrhöe zu verzeichnen, dann ist tatsächlich eine auf-

fallende Ähnlichkeit mit dem seborrh. Ekzem gegeben, wozu gravierend eine Pityriasis simplex capillitii sich vorfinden kann.

Angesichts der schon öfters hervorgehobenen, weitverbreiteten Meinung von der *parasitären Natur* des Ekzema seborrh. ist mit Rücksicht auf die Nomenklatur, aber auch auf klinische Ähnlichkeiten hin eine sicher als parasitär festgestellte, wirklich parasitäre Dermatose in den Kreis der Erörterung zu ziehen, nämlich — das *Ekzema marginatum*, die *Epidermophytia inguinalis Sabouraud*, die *Trichophytia ekzematosa moderner Autoren.*

Die Angelegenheit könnte nosologisch schon durch den Pilznachweis von *Kaposi*, *Köbner*, *Pick* als erledigt angesehen werden, wenn nicht *Unna* Bedenken erhoben hätte gegen die restlose Identifizierung des Ekzema marginatum *Hebra* mit der Epidermophytie. Namentlich auf Grund des hartnäckigen Bestandes und mangelhaften Juckens eines in den sonstigen Symptomen nicht sehr von der Epidermophytie abweichenden *Ekzema verruco-marginatum serpiginosum* glaubt *Unna* an diesem Krankheitsbild als dem eines *Ekzems* festhalten zu sollen, ohne daneben das Vorkommen einer verhältnismäßig schnell verlaufenden, kontagiösen, von den inguines ausgehenden, mit randständigen Bläschen und Schuppen ausgestatteten Trichophytie in Abrede zu stellen. Wenn hier *Unna* von einer Trichophytie spricht, so findet diese seine Annahme eine Stütze in *Jesioneks* Meinung, daß neben der *Sabouraudschen Epidermophytie* noch ein nach den Untersuchungen von *Kaufmann-Wolf*, *Schramek*, *von Graffenried* u. a. wahrscheinlich *equiner Trichophytonpilz* das klassische Bild des Ekzema marginatum hervorrufen kann, so zwar, daß klinisch schlechterdings keine Unterscheidung von jener möglich ist.

Die Frage, ob das Ekzema marginatum spontan sich entwickelt oder auf intertriginöser veränderter Haut sekundär entsteht oder ob umgekehrt sich die Pilzerkrankung mit Ekzem kompliziert, läßt sich wohl dahin beantworten, daß alle diese Möglichkeiten gegeben sein können.

Daß nicht nur in den Genito-Crural-Falten, wie *F. v. Hebra* ursprünglich annahm, sondern auch an allen übrigen Kontaktstellen der Haut und darüber hinaus in disseminierten Herden unregelmäßig am Körper verteilt das Ekzema marginatum auftreten kann, ist heute eine feststehende Tatsache. Das Vorkommen dieser Mykose an den Prädilektionsstellen der Seborrhöe kann naturgemäß auch zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten mit Ekzema seborrhoic. führen, wobei der Pilznachweis stets entscheidend sein wird, zumal wenn die klinischen Merkmale im Stich lassen sollten, unter denen geringes Jucken, mangelnde Bläschenbildung, Mangel serpigino-anulärer Formen zugunsten eines Ekzema seborrh. (psoriatiforme) sprechen werden.

Wie ist nun das seborrhoische Ekzem, von allen seinen Schlacken gereinigt in der ursprünglichen Form als in seinen Produktionen mit

abundanter Fettbildung einhergehender Prozeß zu werten und zum gewöhnlichen Ekzem in Beziehung zu setzen?

Ist das Entstehen dieses fettigen Hautkatarrhs an das *Vorhandensein einer Seborrhöe* gebunden, dann werden nur an talgdrüsenreichen Regionen deutliche klinische Symptome zur Entwicklung gelangen; denn die Beteiligung der Schweißdrüsen an der Fettsekretion wird doch wohl trotz *Besnier* und *Unna* im allgemeinen nicht für so bedeutend angesehen, daß sie an und für sich als ausreichend für die Bildung seborrhoischer ekzematischer Veränderungen erscheinen kann. — Dann ist das maßgebliche pathologische Geschehen eben *die Seborrhöe* und von ihr die Ekzembeschaffenheit abhängig: dadurch würde man zu einer Verwerfung der Bezeichnung „seborrhoisches Ekzem" kommen, da es sich in diesem Falle um ein *Ekzem bei Seborrhöe*, um ein *Ekzem der Seborrhoischen* handeln würde.

Dabei wäre zu erwägen, ob *die Seborrhöe als primärer Faktor* das Ekzem auslöst oder umgekehrt vielleicht *ekzematöse Reizung die Seborrhöe provoziert*, eine Möglichkeit, auf welche ja *Unna* selbst hingewiesen hat. Schließlich könnte auch durch ein gemeinsames pathologisches Agens gleichzeitig die Drüsenfunktion angeregt und der entzündliche Symptomenkomplex hervorgerufen werden.

Grundsätzlich verschieden von der nosologischen Bewertung des seborrhoischen Ekzems in genanntem Sinne würde sich seine Wesensbestimmung gestalten, wenn nicht an die Drüsenfunktion die Hautfettbildung gebunden wäre, sondern tatsächlich im Gewebe eine Fettablagerung als *spezifische pathologische Funktionsäußerung der Zellen* in Frage käme. In diesem Falle wäre die Bezeichnung „seborrhoisches Ekzem" ebenfalls unangebracht, weil leicht irreführend, und vielleicht würde dann eine allseitig befriedigende Bezeichnungsweise des durch fettige Gewebsimbibition sich kennzeichnenden Prozeß in dem Worte *Lipoidekzem* gegeben sein. Zur Entscheidung der Fragen, ob auf gesteigerter Talgdrüsenfunktion allein oder vorwiegend (z. T. auch auf Schweißdrüsenfunktion) das Wesen des seborrhoischen Ekzems beruht oder ob auf einer spezifischen lipoiden Gewebsimbibition der pathologische Vorgang dieses Symptomenkomplexes beruht, liegt genügendes Beweismaterial noch nicht vor; es sind hier aber Arbeitshypothesen gegeben, welche eine Lösung des Problems nicht aussichtslos erscheinen lassen.

Voraussetzung dafür ist allerdings eine einheitliche Auffassung dessen, was klinisch als seborrhoisches Ekzem einstweilen zu betrachten und — vielleicht noch wichtiger — was nicht als seborrhoisches Ekzem anzusprechen ist. In diesem Sinne scheint eine möglichst enge Fassung des Begriffs Ekzema seborrhoicum für heute geboten.

Das, was an den allgemein anerkannten Prädilektionsstellen der Seborrhöe, so wie sie *Arnozan* gekennzeichnet hat, in Gestalt gelbroter

bis braunroter Flecke und follikulärer Knötchen ohne oder mit wachsartigen, fettigen Schuppen und Schuppenkrusten, in petaloider und circumciser, in halbkreisförmiger, ringförmiger und nummulärer Gestaltung, mit mangelhafter Neigung zum Jucken und zur stärkeren Exsudatbildung einhergehend, *alles das, was von einem unverkennbar überreichlichem Fettgehalt beherrscht wird, sollte allein als Ekzema seborrhoicum angesprochen werden;* dagegen sollte alles, was diese Wesenseigentümlichkeiten vermissen läßt, von der Pityriasis capitis angefangen bis zur atypischen Psoriasis, Erythrodermia psoriasiformis, Pityriasis rubra usw. ausgeschlossen bleiben — bei der Forschung nach der Feststellung des wahren Wesens des fettigen Hautkatarrhs *Unna.*

Was *das Verhältnis des seborrhoischen Ekzems zum gewöhnlichen Ekzem* anbelangt, so ist diese Entscheidung vollkommen abhängig von jener Klärung des Wesens des seborrhoischen Ekzems. Handelt es sich bei diesem um ein *Lipoidekzem,* so wird ihm eine Sonderstellung dem gewöhnlichen Ekzem gegenüber zukommen, handelt es sich aber um eine *Kombination von Seborrhöe und Ekzem in irgendeiner Form,* dann wird sich eine Scheidung der beiden Ekzemarten nicht aufrechterhalten lassen; dann ist eben das seborrhoische Ekzem nicht anders als ein Ekzem bei oder auf Seborrhöe, so wie es ein Ekzem bei und auf Ichthyosis gibt. —

Die gleiche Wandlung, welche das Ekzema marginatum auf Grund ätiologischer Klarstellung erfahren hat, ist einer Affektion beschieden gewesen, welche an und für sich in ihrer Stellung dem Ekzem gegenüber stets zu Zweifeln Anlaß gegeben hat — die *Dyshidrosis,* das *dyshidrotische Ekzem,* die *Cheiropompholyx.*

Diese an den Seitenflächen der Phalangen, interdigital und an den Palmae und Plantae namentlich vorkommende Erkrankung in Form von wachsartig durchschimmernden, sagokornartigen Bläschen, die auch mit Pusteln untermischt erscheinen, mit geringer Neigung zum Nässen, aber zur Konfluenz tendierend und zur Schuppung führend, bald mit, bald ohne hyperämische Begleiterscheinungen, ist gewiß in mancher Beziehung eigentümlich und zeigt nicht immer die Eigenschaften ekzematöser Erkrankung; aber ihre Entwicklung, ihr Verlauf, ihr entzündlich-exsudativer Charakter, der oft vorhandene Juckreiz, die Neigung zu Rezidiven, die Umbildung zu flächenhaften, diffusen schuppenden, geröteten Herden machen schließlich doch die ekzematöse Natur des Leidens wahrscheinlich, ungeachtet dessen, ob Schweißdrüsenanomalien dabei eine Rolle spielen oder nicht.

Brocq, welcher dem Leiden eine selbständige Stellung einräumt, trennt es vom Ekzem auf Grund des histologischen Befundes von Bläschen, welche nicht in Größe noch Entwicklung den Ekzembläschen gleichzustellen seien, ebenso wie die Rötung und überhaupt eine lebhaft

entzündliche Reaktion dabei nicht zu verzeichnen sei; wohl aber komplizierе oder stelle sich sehr bald und sehr häufig eine veritable Ekzemeruption dabei ein.

An der ekzematösen Natur dieser Dyshidrosis hat nun aber der *Befund von Pilzen* Zweifel aufkommen lassen. Außer einigen französischen Autoren haben *Alexander, Nicolau, Lewandowsky, Kaufmann-Wolf, Graffenried, Schramek* u. a. m. in den Bläschendecken und -inhalt, aber auch in der weiteren Umgebung der Krankheitsherde Pilze nachweisen können, welche teils der Trichophytiegruppe teils der Hefegruppe angehören, teils noch nicht sicher zu klassifizieren waren.

Noch haben sich sichere Trennungsmerkmale zwischen *dyshidrotischem Ekzem* und *dyshidrotischer Mykose* nicht feststellen lassen; da negativer Pilzbefund unmaßgeblich ist, steht noch die Frage zur Diskussion, ob nicht überhaupt die gesamten in Frage kommenden Krankheitsbilder auf mykotischen Ursprung zurückzuführen sind.

Die *interdigitale Soormykose* schließt sich den eben besprochenen Veränderungen eng an; ihre klinischen und bakteriellen Charakteristica sind genug bekannt und sichergestellt, so daß sich keine Verwechslungen mit interdigitalem Intertrigo für den Kundigen mehr ergeben.

Ein *dermatomykotischer* Charakter wurde auch bei einem Symptomenkomplex vermutet, welcher seit jeher in nähere oder entferntere Beziehung zu dem Ekzem gebracht wurde und dessen Stellung noch heute nicht allgemeine Übereinstimmung gefunden hat, indem bald eine selbständige Dermatose bald nur eine Variation eines pruriginösen Hautleidens darin erblickt wurde — gemeint ist *der Lichen chronicus circumscriptus Vidal*, die *Neurodermie* oder *Neurodermitis*, die *Dermatitis lichenoides pruriens*. Kein Geringerer als *Neißer* war es, welcher in seinem Referat über den Stand der Lichenfrage 1894 die vorläufige Belassung dieser Erkrankungsform bei den ekzematösen Dermatitiden vorschlug, „bis ätiologisch der mykotische Charakter dieser Dermatose erwiesen sein wird". Wenn nun auch gelegentlich immer wieder einmal der Gedanke an die parasitäre Natur dieses Leidens geäußert wurde und wird, so ist man doch im großen und ganzen heute gerade mehr denn je davon entfernt, im Lichen chronicus Vidal einen *infektiösen* Prozeß zu erblicken, indem die Forschungsrichtung in ätiologischer und pathogenetischer Beziehung Bahnen einhält, welche auf eine Stoffwechselstörung, auf eine innere Sekretionsanomalie oder auf eine Kombination dieser beiden Zustandsänderungen hinführen.

Die Unklarheit darüber, wie man das in Rede stehende Krankheitsbild aufzufassen hat, tritt aber nicht erst bei der Nachforschung nach seiner Entstehungsursache hervor, sondern schon in der Bezeichnung und der Bewertung der *klinischen Symptomatologie* zeigt sich eine weit-

gehende Verwirrung; und Meinungsverschiedenheiten sind hier, wie selten wo, seit langer Zeit an der Tagesordnung.

Die strenge Begrenzung der Lichenerkrankungen im Sinne und nach dem Vorbilde *F. von Hebras*, die in Österreich und Deutschland zur Annahme von einem bzw. von zwei Typen hierhergehöriger Krankheitsformen geführt hatte, mußte naturgemäß in der ausländischen Dermatologie größte Verwirrung hervorrufen, da man dort eine große Anzahl von mehr oder weniger ausgeprägten, auch nur vorübergehend lichenoiden Charakter tragenden Exanthemen als Lichenformen zu betrachten gewohnt war.

Hebra, Kaposi und *Neumann* glaubten die *Vidal*sche Krankheit dem Ekzem zurechnen zu müssen, während *Vidal, Tommasoli, Brocq, Besnier* den Begriff *Prurigo* herbeizogen, um einen Teil der hierhergehörigen Krankheitsbilder unterzubringen.

Lichen, Ekzem, Prurigo, Urticaria sind die Krankheitstypen, zu denen jener Symptomenkomplex der Neurodermie in Beziehung gebracht wird, der in seiner stringenten Form so *monomorph* erscheint, daß diese unterschiedlichen Meinungen kaum verständlich erscheinen wollen.

Wenn daher an die Klärung der Frage überhaupt mit Erfolg herangetreten werden soll, wohin der Lichen Vidal gehört, so muß zunächst einmal festgestellt werden, wie denn seine Symptomatologie beschaffen ist.

Ziemlich allgemein wird ein *Pruritus* von kürzerer oder auch längerer Dauer als *erste Phase* des Leidens angesprochen. Daraufhin Entwicklung der anatomischen Veränderungen in Gestalt planer, mehr oder weniger deutlich entwickelter Knötchen in dichter Gruppierung an bestimmten Prädilektionsstellen. Die Bildung chagrinierter Herde durch multanguläre Oberhautfelderung stellt alsdann den Höhetypus der hartnäckigen, stark pruriginösen Veränderung dar.

Als Einzelherd im Sinne einer Primärefflorescenz gilt das ovaläre oder polygonale, die Hautfelderung respektierende Knötchen mit Oberflächenglanz, wächsern, bald gelblichrot, bald lachsrot bis rotbraun; dicht zusammengedrängt zu einer in regelmäßigen Maschen gefelderten, erhabenen und leicht schuppenbestäubten Platte in der Mitte, löst sich nach dem Rande zu die kontinuierliche Scheibe bisweilen wenigstens in disperse, polygonale, wie abgeschliffen erscheinende, glänzende, gelbrote bis hautfarbene, kleine papulöse Elemente auf, deren kleinste kaum stecknadelkopfgroß tautropfenähnlich glitzernde, gleichsam der Oberfläche eingelagerte Gebilde darstellen. Plattenförmige Herde von Linsengröße bis Flachhandgröße. Prädilektionsstellen: Supra- und Infraclaviculargegend, Halsseiten, Innenflächen der oberen und unteren Extremitäten, Perianalgegend, Scrotum, Peripherie der großen Labien. Starker Pruritus. Einförmiger, chronischer Verlauf, nur sehr geringes

peripheres Wachstum. Hartnäckiger Bestand bei äußerlicher medikamentöser Therapie.

In dieser Form stellt der Lichen chronicus circumscriptus ein prägnantes Krankheitsbild dar, das allgemein bekannt ist; in dieser Form zeigen sich auch keine Beziehungen zu anderen Dermatosen, und man wird nicht anstehen, diesem Symptomenkomplex seine *Selbständigkeit* zuzuerkennen, ganz abgesehen von etwaigen inneren Zustandsänderungen, welche, den Hautsymptomen sich hinzugesellend, eine Abrundung der Krankheitsentität herbeiführen würden.

Aber schon in Hinblick auf den *Beginn* des Leidens erheben sich nosologische Schwierigkeiten, indem als wichtigstes Symptom ein *essentieller Pruritus* hingestellt wird, welcher *sekundär* von Lichenifikation gefolgt sei (*Brocq*, *Touton* u. a.). Damit entfällt aber die Bewertung des fraglichen Symptomenkomplexes als eines eigenen Krankheitsbildes. Der Begriff der Lichenisation und Lichenifikation hat hier außerordentlich störend gewirkt, indem dieser Reaktionsmodus sehr häufig in Analogie mit dem selbständigen Bilde des Lichen chronicus gesetzt wird. Der essentielle Pruritus, welcher dem Lichen Vidal vorausgehen soll, ist nun aber kein absolut integrierendes Symptom, sondern das Jucken ist in der Regel gebunden an das Vorhandensein bisweilen allerdings nur ganz unscheinbarer Primärefflorescenzen in Form kleinster perlmutterglänzender Hautschildchen, so daß strenggenommen kein essentieller Pruritus das Krankheitsbild einleitet. Weiterhin wird durch den starken Juckreiz keine Ekzematisation ausgelöst, sondern bei ganz heftigen Juckanfällen finden sich wohl alterative Veränderungen in Gestalt von Excoriationen usw. an der Oberfläche vor bei vorübergehender mechanisch bedingter Rötung, Erscheinungen, welche ohne weiteres bei Ausschaltung der Reizmomente glatt und prompt verschwinden. Mit Recht hat schon vor Jahren *Touton* hervorgehoben, wie ganz anders die Oberfläche von Lichen-Vidal-Platten aussehen würde, wenn im Sinne der Ekzematisation eine Reaktion auf den überaus starken Juckreiz eintreten würde. Daß diese Eigentümlichkeit gegen die ekzematöse Natur des Lichen chronicus Vidal spricht, ist einleuchtend.

Wenn mit *Brocq* die Lichenifikation als ein banales Syndrom, als ein allgemeiner Prozeß anzusehen ist, welcher sich infolge anhaltender traumatischer Einwirkungen auf veränderter oder unveränderter Haut bei bestimmter Prädisposition entwickelt, so ergibt sich daraus folgerichtig eine Einteilung in *primäre* und *sekundäre Lichenifikation.* Die letztere tritt auch auf ekzematöser Grundlage demgemäß auf und bewirkt das *lichenifizierte oder lichenoide Ekzem;* aber bemerkenswert ist in solchen Fällen nicht nur die Lichenifikation, sondern die hier und da oder periodisch damit vergesellschaftete Ekzematisation. Es ist ver-

ständlich, daß nur stark juckende Formen eine Abwandlung zu solchen lichenifizierten Ekzemen erfahren werden.

Im Gegensatz dazu stellen die primären oder reinen Lichenifikationen einen besonderen Krankheitstyp dar, welcher dem Lichen chronicus circumscriptus der alten Autoren entspricht (*Vidal*) und welchen *Brocq* aus Konzession an die *Hebra*sche Beschränkung des Lichenbegriffes mit *Jacquet* als *Neurodermitis* zu bezeichnen vorgeschlagen hat.

Diese historische Bemerkung ist deshalb von einiger Wichtigkeit, weil daraus hervorgeht, daß die ursprüngliche Identifizierung der Lichenifikation wenigstens in einem Teile mit dem selbständigen Krankheitstypus des Lichen chronicus Vidal vom Schöpfer des Syndroms Lichenifikation selbst erfolgt ist. So herrscht hier also ein Widerspruch in der Auffassung der Lichenifikation in weiten Kreisen, ja *Brocq* selbst widerspricht sich in gewisser Beziehung, wenn er der sekundären Lichenifikation die primäre als Teil eines Syndromenkomplexes gegenüberstellt und dann dem letzteren doch die Bedeutung eines selbständigen Krankheitsbildes zuerkennt.

Wie dem nun auch sei, jedenfalls halten wir dafür, *daß der Lichen chronicus Vidal oder die Neurodermitis Brocq als selbständige Krankheitseinheit in der oben geschilderten Symptomatologie zu Recht besteht.*

Es hieße nun aber Tatsachen verkennen, wenn nicht den *Abweichungen* vom ursprünglichen typischen Bilde dieser Dermatose Rechnung getragen würde.

Zunächst die *Lokalisation:* Von *Erich Hoffmann* wurde auf die Neurodermitis *faciei* hingewiesen, wie schon von *Ehrmann*, als auf einen ungewöhnlichen Sitz der Erkrankung; ungewöhnlich ist auch das Befallensein von *Palmae* und *Plantae; am behaarten Kopf* ist der Sitz des Leidens ebenfalls selten, wenn auch öfters in der Literatur ohne Belege angegeben.

An den *Lippen* traten in einem Falle *Erich Hoffmanns* entsprechende Veränderungen auf.

Wenn auch wohl sicher nicht nur an all den erwähnten häufiger und seltener befallenen Stellen, sondern überall am Körper gelegentlich Neurodermieherde sich werden entwickeln können, so erscheint doch bei solchen außergewöhnlichen Lokalisationen größte Zurückhaltung geboten, um einer Verwechslung mit *sekundärer Lichenifikation* zu entgehen. — Nur der typische, von vornherein lichenöse Einzelherd und die Platten, welche in ihrem ganzen Verlaufe keine weitere Umwandlung erfahren, es sei denn von alterativen äußerlich bedingten Komplikationen, dürfen als maßgebend für die Diagnose angesehen werden.

Die *Abwandlung primärer heterogener Hautveränderungen* durch anhaltende Traumatismen zu lichenifizierten Herden ist eine so häufige Erscheinung, daß diesem Geschehen stets weiteste Beachtung geschenkt werden muß.

Bei dieser Gelegenheit sei auf die Mitteilungen *Bettmanns* über Umbauvorgänge als Ausdruck spezifischer Reaktionsfähigkeit bei Hautkrankheiten hingewiesen, der ebenso wie *Herxheimer* namentlich die Entstehung lichenoider Efflorescenzen aus primären Hautmorphen heterogener Krankheitsprozesse betont. Demnach gibt es nicht selten einen Metabolismus der Hautproduktionen in dem Sinne, daß auf einer allgemein oder lokal, wahrscheinlich wohl auch zeitlichem Wechsel unterworfenen, eigens gearteten Reaktions- und Umbaufähigkeit der Haut eine entsprechende Veränderung der originären Krankheitserscheinungen auf der Haut stattfinden kann.

Soweit das Gesetz von der spezifischen Umwandlung einfacher Hautläsionen dabei in Frage kommt, bietet diese Betrachtungsweise nichts Besonderes; insofern aber Efflorescenzmorphen verschiedenster Art bei lichenoider Umbaufähigkeit der Haut zu lichenähnlichen Herden, bei Psoriasis-Diathese zu psoriasisartigen, bei *Darier* zu charakteristischen Darierefflorescenzen sich umwandeln, wobei nicht jeder beliebige Reiz diese Vorgänge auszulösen vermag, wird die Aufmerksamkeit gewiß mit Recht von neuem auf die Tatsache gelenkt, daß neben exogenen und endogenen ursächlichen Faktoren die Organdisposition, sei sie keimplasmatisch bedingt oder erworben, eine wesentliche Rolle für die Konstituierung der Dermatosen bildet.

Das Auftreten lichenoider Herde im Sinne eines Lichen chronicus Vidal bedeutet also nicht immer das Vorhandensein dieses Leidens in originärer Form; sondern es können andersartige Efflorescenzen, ein Herpes, eine Pustulosis, ein Syphilid metabolisch sich lichenifizieren, insofern als Organdisposition dieser spezifischen Umbaufähigkeit der Haut innewohnt. Wenn dem so ist, dann drängt sich allerdings die Frage auf, inwieweit nicht dieser potentiellen Lichenifizierung pathologische Selbständigkeit zukommt.

Auf das *Ekzem* angewendet, wäre die Vorstellung möglich, daß die (sekundäre) Lichenifikation desselben einer spezifisch, d. h. lichenoid gearteten Reaktions- und Umbaufähigkeit der Haut ihr Dasein verdankte, womit sich allerdings die Einteilung in primäre und sekundäre Lichenifikation einigermaßen illusorisch erweisen würde. Denn einer zwar latenten, aber doch potentiell vorhandenen Disposition des Hautorgans zur Lichenifikation würde dann die Umwandlung nichtspezifischer zu spezifischen Produktionen der Haut zuzuschreiben sein, einer Disposition, welche andererseits ohne Antezedenzien jederzeit aus sich heraus eine idiopathische Hautveränderung im Sinne einer primären Lichenifikation, id est Neurodermie, erzeugen könnte.

Hammer negiert eine angeborne besondere konstitutionelle Eigenart der Haut in solchen Fällen, glaubt vielmehr, daß es sich um den Effekt des Mit- und Gegeneinanderwirkens von Angriffs- und Abwehrbewegungen im Zusammenhange mit äußeren Reizen handele. *Hammer* geht bei seinen Betrachtungen allerdings davon aus, daß es sich um eine Abwehr gegen Krankheitserreger handelt.

Im Zusammenhange mit diesem Metabolismus der Haut verdient auch die neuerliche Beobachtung von circumscripten Salvarsandermatitiden genannt zu werden, welche unter dem Bilde Lichen-ruberartiger Exantheme verlaufen. Es herrscht Meinungsverschiedenheit darüber, ob hier echter Lichen ruber planus vorliegt oder Salvarsantoxikodermie. Handelt es sich um letztere, so wäre hier

zu erwägen, ob nicht eine spezifische Organdisposition die primären Salvarsanveränderungen der Haut lichenoid umgestimmt hat, während bei Annahme eines typischen Lichen ruber dem Salvarsan vielleicht auch provozierende Bedeutung zukommen könnte. Übrigens schließt das eine das andere nicht aus.

Nach dieser Abschweifung zurück zur *Neurodermie!*

Neben der atypischen Lokalisation ist es die *Art der Verbreitung*, welche zu differential-diagnostischen Irrtümern Anlaß bieten kann.

In *disseminierter* Form auftretende Herde der Erkrankung hat *Jadassohn* namentlich kennen gelehrt. Eine *diffuse* Form ist mehrfach beschrieben, doch ist gerade dieser gegenüber große Zurückhaltung geboten. Die Fälle, in denen ekzematöse Veränderungen allmählich sich zu lichenifizierten Herden umbilden, gehören streng genommen, nicht hierher; es ist eben immer wieder zu betonen, daß sekundäre Lichenifikation im Sinne *Brocqs* keineswegs pathogenetisch und ätiologisch mit der primären Lichenifikation gleichgestellt werden darf.

Die Gleichheit des äußeren Reaktionsmodus gewährleistet noch nicht die Identität der pathologischen Geschehnisse. Wie im Sinne *Besniers* die Ekzematisation noch nicht die Krankheit Ekzem bedeutet, so ist auch eine Lichenifikation noch kein Lichen Vidal, noch keine Neurodermie. *Also es können diffuse Lichenifikationen, über weite Hautstrecken flächenhaft ausgebreitet, nur dann als Neurodermien gewertet werden, wenn sie ohne greifbare andersartige Veränderungen der Haut von vornherein in reiner lichenoider Form sich ausgebildet haben und unverändert als solche bis zu ihrem Schwinden verharren.*

Genau wie die circumscripte Form muß auch die diffuse Form im wesentlichen die Merkmale des alten Vidalschen Lichen chronicus bewahren, wenn sie als hierhergehörig anerkannt werden soll.

Daher ist es von vornherein wenig wahrscheinlich, daß die *Ehrmann*schen Fälle, welche diesem Autor Anlaß geben, Beziehungen zwischen Pruritus, Dermographismus und zwischen Urticaria, lichenifiziertem nummulärem Ekzem, insbesondere zu Lichen simplex chronicus anzunehmen, streng genommen hierhergehören. Wenn *Ehrmann* das Entstehen solcher Herde aus hyperämischen Flecken, kleinen Knötchen und Bläschen sah, wenn alsdann kleine Krüstchen und punktförmiges Nässen auftraten und alsdann unter Schuppung und Verdickung das Bild der chagrinierten Platten sich ergab, wenn in der Peripherie solcher Herde Bläschen und Blasen neu entstehen, so sind dies alles Zeichen, welche typisch für eine *sekundäre* Lichenifikation sind, aber keineswegs als selbständiges Krankheitsbild im Sinne des *Lichen chronicus Vidal* angesprochen werden können. Das von *Ehrmann* betonte wechselnde Auftreten von Ekzematisation und Lichenisation spricht, wie schon erwähnt, gerade gegen die Annahme jener Dermatose.

Einen Fortschritt in der Auffassung der Neurodermie würde eine Konstanz pathogenetischer und ätiologischer Faktoren bringen können. *Ehrmann* glaubt

nun ja für seine Beobachtungen Digestionsstörungen und Genitalerkrankungen in Anschlag bringen zu können, indessen ist mit den gleichzeitigen Nebeneinander solcher Zustandsänderungen doch noch nicht der Beweis ihres Kausalnexus erbracht; mindestens ist nicht ausgeschlossen, daß die genannten Organomalien über den Weg des Nervensystems die Auslösung der Hautveränderungen bewirken könnten oder auch umgekehrt. — Jedenfalls wird, solange über die Ursachen des Lichen chronicus Vidal noch keine experimentell gestützte eindeutige Klarheit herrscht, das Schwergewicht auf die klinischen Eigentümlichkeiten der Hautveränderungen zu legen sein, und in diesem Sinne beruht vorläufig in der Tat die Diagnosenstellung des Leidens auf der Betrachtung der äußeren Verlaufsformen.

Als *Hilfsmittel zur Diagnose* können noch die *histologischen Veränderungen* dienen, denen man denn auch gebührende Beachtung geschenkt hat. Untersuchungen derart knüpfen sich an die Namen *Brocq* und *Jacquet, Darier, Touton, Simons, Jadassohn, Scholtz, Fabry, Marcuse* u. a. m.; besonders verdienstvolle Arbeit hat *Alexander* aus der *Bruhns*schen *Klinik* geleistet, welcher an Hand von 11 einwandfreien Fällen eine eingehende histologische Studie über den Lichen chronicus Vidal gegeben hat. Die Befunde der Autoren decken sich vielfach nicht miteinander und zwar, wie *Alexander* vielleicht mit Recht annimmt, weil das Untersuchungsmaterial der einzelnen zu gering gewesen ist, um wesentliche von unwesentlichen Befunden genügend zu trennen, vielleicht auch deshalb, weil nur eine möglichst lückenlose Serienschnittuntersuchung unbeeinflußter Lichenherde ein richtiges Bild über die einschlägigen Veränderungen ergibt, denn oft finden sich an den Rändern ganz andere histologische Strukturbilder als in den mittleren Arbeiten eines Knötchens, und selbst hier geben oft nur wenige Schnitte den wahren Sachverhalt wieder.

Zweifellos besteht *histologisch enge Verwandtschaft zwischen dem Ekzem und dem Lichen chronicus Vidal.* Bei beiden ausgesprochenste Epithelveränderungen; beim Lichen Vidal: Parakeratose, Akanthose und intracelluläres Ödem bis zur Vesiculation, geringe Spongiose, keine deutliche Phlyktänisation, an der unteren Grenze der Epidermis keine Lymphseenbildung. In der Cutis mit intaktem Collagen- und Elastingehalt deutliche Infiltration meist in der Papillarschicht, aber auch in der retikulären Zone. Um erweiterte Blut- und Lymphgefäße herum lokalisiert besteht oft korallenschnurartig (*Fabry*) angeordnete Lymphocytenanhäufung, um vermehrte Bindegewebselemente herum oft lymphatisches Ödem. Plasma- und Mastzellen haben keine nennenswerte Bedeutung. Wanderzellen zeigen ausgesprochene Neigung, in die Epidermis einzudringen, verwerfen das Stratum basilare und drängen nach aufwärts, um sich als ziemlich konstante Gebilde in den Netzwerkbildungen des Rete vorzufinden.

Allerdings ist die leukocytäre Einwanderung ins Epithel noch umstritten. So regelmäßig *Alexander* diesen Befund erhob, so daß er ihn zu den charakteristischen Stigmata des *Vidal*schen Lichen rechnet, so strikt wird dieses Vorkommnis von *Simon-Jadassohn* vermißt.

Beim *Ekzem* wird bekanntlich von *Unna* die mangelnde Neigung zur Leukocytenemigration immer wieder hervorgehoben. Die Blasen-

bildung als Ausdruck höchst gesteigerten epidermalen intercellularen Ödems wird beim Lichen Vidal nicht wahrgenommen, was *Alexander* histogenetisch auf eine außerordentlich starke Kohärenz der Retezellen und der Hornschicht zurückführt, wie denn überhaupt den Strukturveränderungen beim Lichen Vidal ein gewisses Beharrungsvermögen zukommt und ein Stehenbleiben auf einer gewissen Entwicklungsstufe.

Bezüglich des *Pigments* ist der Verlust desselben in der Basalschicht der zentralen und seine Anhäufung in den peripherischen Anteilen der Knötchen ein so regelmäßiger Befund, daß er nach *Alexander* als ein weiteres Stigma des Lichen Vidal angesprochen werden darf. Übrigens hat *Darier* diese Apigmentation zentraler Stellen bei der Neurodermie schon angegeben (*Dind*).

Wenn demnach auch als differente Befunde gegenüber dem Ekzem *Leukocyteninvasion ins Epithel, zentraler Pigmentschwund* und *mangelnde Phlyktänisation* beim Lichen Vidal zu verzeichnen sind, so sind doch andererseits manche Übereinstimmungen im histologischen Substrat vorhanden, so daß es schwer ist, das Für und Wider in differentialdiagnostischer Beziehung abzuwägen. Demnach kann zur Zeit dem histologischen Symptomenkomplex keine entscheidende Rolle in der Unterscheidung von Ekzem und Lichen Vidal beigemessen werden.

Es sei hier noch erwähnt, daß für *Unna* der Lichen chronicus Vidal in seinem *callösen Ekzem* aufzugehen scheint und als Folgezustand eines heftig pruriginösen Ekzems angesehen wird. Eine angeborene oder erworbene *Keratophilie* der gesamten Hautdecke gibt dem Leiden sein charakteristisches Gepräge, indem auf den heftigen Juckreiz hin als Reaktion eine Hyperkeratose sich ausbildet, welche ihrerseits der vollen Entfaltung der exsudativ-entzündlichen Vorgänge Einhalt gebietet; so ergibt sich hier wiederum eine gewisse Übereinstimmung mit der bereits von *Brocq* und *Jacquet* hervorgehobenen gehemmten Entwicklungstendenz des Lichen chronicus Vidal. Nach *Unna* ist das callöse Ekzem als Kombination eines gewöhnlichen umschriebenen Ekzems mit Hyperkeratose zu deuten; daneben anerkennt *Unna* ein universelles Ekzem auf dem Boden der Keratophilie — das *pruriginöse Ekzem.* Dieses habe überaus viel Ähnlichkeit mit der *Hebra*schen Prurigo gravis, von der es aber Entstehungsart und Lokalisation trennen.

Wie schon angedeutet, spielt bei der Abgrenzung des Lichen Vidal von anderen Dermatosen die *Prurigo* namentlich in der französischen Dermatologie eine bedeutsame Rolle. Angesichts des Pruritus, welcher dort als integrierendes Symptom des Lichen Vidal erachtet wird, hat eine Einteilung unter diesem Gesichtswinkel stattgefunden und zu mannigfacher Verwirrung Anlaß gegeben. Diese Verwirrung datiert seit *Willans* Zeiten, welcher mit der morphologischen Konstituierung der Papel als Primärefflorescenz 3 Formen, den *Strophulus*, den *Lichen* und die *Prurigo* hier einordnete. *Cazenave* stellte das Dogma von der nervösen Natur der Prurigo auf und damit das der Abhängigkeit der anatomischen Veränderungen von dem

vorausgehenden Pruritus. *F. v. Hebra* sonderte als Prurigo das aus, was *Willan* als Prurigo mitis und formicans bezeichnete, also eine primär mit Knötchenbildung einsetzende Hauteruption bestimmter Art. An die Namen *Jacquet*, *Vidal*, *Tenneson*, *Ehlers* knüpft sich dann die Reaktion an, welche wiederum die Hautläsion als sekundäres Moment und die Urticaria = Juckreiz als primär hinstellt. Von *Brocq* wurde fernerhin die akute und subakute Form der *Willan*schen Prurigo betont; *Besnier* erklärte sich bestimmt für die Antizipierung des Pruritus und *Neißer* bemühte sich zugleich, Klarheit in das so verschwommene Gebiet zu bringen: er erkennt den Lichen simple aigu Vidal als Prurigo temporaria oder simplex an, während die Urticaria und die Pruritusformen mangels typischer Efflorescenzbildung hier auszuschalten seien.

Die von *Besnier* eingeführte Bezeichnung „Prurigo diathesique" lehnt *Neißer* auch für die Neurodermitis chronica circumscripta *Brocq*, den Lichen simplex chronicus *Vidal* ab, weil wegen der leichten Ekzematisation dieses *Tommasoli*schen *Pseudolichen* dieser Syndromenkomplex zu den Dermatitiden zu stellen sei. Schon *Touton* stellte sich 1895 auf einen entgegengesetzten Standpunkt und erkannte den Lichen chronicus Vidal als einen Pruritus localis mit konsekutiver Verdickung der Haut und „eher noch der Prurigo Hebra verwandt" an.

Der *internationale Londoner Kongreß* brachte keineswegs die erwünschte Klarheit, und so sehen wir noch 1904 *Jacquet* eine Einteilung der Prurigo vornehmen in die Prurigo acuta und subacuta *Willans*, in Prurigo chronica mit dem Typus *Hebra* und Typus *Besnier* und in eine Prurigo atypica einerseits mit der Saisonprurigo im Sinne der *Hutchinson*schen Sommerprurigo und der winterlichen Form, andrerseits mit atypischen tardiven und leichten atypisch lokalisierten circumscripten Formen.

Darier bemüht sich auf Grund pathogenetischer Faktoren zwischen *Pruritus* und *Prurigo* zu unterscheiden und rechnet zu letzterer solche Krankheiten, welche unter dem Einflusse primären Juckens und Kratzens von den Reaktionserscheinungen der Lichenisation und Prurigopapeln begleitet sind. Er schildert 3 klinische Formen: die Prurigo simplex acuta oder Strophulus, die Prurigo Hebra und die Prurigo vulgaris, bei der es eine diffuse und eine circumscripte Art gibt. Diese letztere nun bildet nach *Darier* die Herde des Lichen simplex chronicus, also der Neurodermitis chronica circumscripta.

Diese gedrängte Übersicht ergibt wohl zur Genüge ein Bild von der Zerfahrenheit der Lehre der pruriginösen Erkrankungen in der internationalen Dermatologie.

Die *deutsch-österreichische Dermatologie* verbindet mit dem Begriff *Prurigo* die Vorstellung der *Dissemination* der Veränderungen, während die französische Dermatologie die Entwicklung circumscripter Krankheitsherde einbezieht. Nun hat aber unsere Auffassung von der *Neurodermie* als einer in der Bildung *umschriebener* quadrillierter lichenoider Platten bestehenden Dermatose durch die Anerkennung mehr *diffuser* und *generalisierter* und *disseminierter* Herde eine Erweiterung erfahren, wie oben gezeigt wurde.

Freilich bestehen trotzdem noch mancherlei Gegensätze in den Anschauungen hinsichtlich der Entstehungsweise, der Verlaufsart, der Ursachen, der Begleitsymptome, der therapeutischen Beeinflußbarkeit, insbesondere der nervösen, der klimaktären, der innersekretorischen Bedingtheit des pathologischen Geschehens.

Zu alledem kompliziert eine neuerlich wiederum mehrfach hervorgehobene Erkrankungsform hinsichtlich ihrer Systematisierung die Situation, indem gewisse Urticariaarten, als *Urticaria papulosa perstans* ehedem gedeutet, der Neurodermie zugerechnet werden:

Als großknotige Form, als *Neurodermitis nodulosa* betrachtet *Fabry* halbkugelförmige, derbe, rotbräunliche, leicht schuppende Knoten vom histologischen Bau der Lichen-Vidal-Knötchen.

Als *Lichen obtusus* werden einschlägige Krankheitsbilder mitgeteilt, wobei oft an eine Abart des Lichen planus gedacht wird. Es erscheint neuerdings fraglich, ob nicht manche solcher Formen zu Unrecht dem Lichen ruber zugeteilt sind; höchstwahrscheinlich existiert ein *Lichen obtusus*, welcher *unabhängig vom Lichen ruber* besteht und *höchstwahrscheinlich der Neurodermie angehört.*

Unter sorgfältiger Berücksichtigung der einschlägigen Literatur bespricht *Rasch* in einer verdienstvollen Arbeit den Symptomenkomplex dieses Hautleidens und berichtet über eine eigene Beobachtung dieser immerhin seltenen Affektion, welche gekennzeichnet durch kleine, runde, halbkugelige, perlgraue oder blaßrote, sehr harte Papeln von langem Bestande, vorwiegend an den Extremitäten lokalisiert, stark juckend namentlich das weibliche Geschlecht befällt. *Rasch* bezeichnet das Leiden als *Prurigo nodularis.* Neuerdings hat sich *Pautrier* mit dieser chronischen nodulären circumscripten Lichenifikation beschäftigt, scheidet sie streng vom Lichen ruber, erklärt einen Pruritus als stets präruptiv und stellt auch auf Grund der Hyperkeratose, Akanthose, der Dermainfiltration mit Lymphocyten und Bindegewebszellen den Krankheitsprozeß an die Seite der einfachen Lichenifikation.

Also die *Brocq*sche Nomenklatur „*Lichénification anormale circonscrite nodulaire chronique*" erweist sich demnach identisch mit dem *Lichen obtusus corneus*, mit gewissen Formen von *Urticaria perstans verrucosa* (*Baker, Kreibich*) und von *Urticaria papulosa chronica oder perstans*, mit der *Prurigo nodularis* (*Hyde*), mit der *Neurodermitis nodulosa chronica* (*Fabry-Nielsen*). Der Namenreichtum spricht hinlänglich für die Komplexität des Gegenstandes.

Von *Variationen* und *atypischen* Formen des *Lichen chronicus Vidal* bedarf die sog. *Fox-Fordyce*sche *Krankheit* der Erwähnung, welche von den Schöpfern des so bezeichneten Krankheitsbildes selbst, sowie von *Jadassohn* und *Walter* der Neurodermie zugerechnet wird, während *Bloch* und *Burnier* auf Grund prominenter Schweißdrüsenveränderungen dem Leiden eine selbständige Stellung geben wollen. Die Lokalisation an Achselhöhle, Mons veneris und Brustwarzen, das fast ausschließliche Befallenwerden des weiblichen Geschlechts und die Hartnäckigkeit der glänzenden, bräunlichen akuminierten, manchmal minimal genabelten kleinen Knötchen mit Haar-

schwund an den befallenen Partien kennzeichnet dieses anscheinend nicht häufige Krankheitsbild.

Als eine weitere Abart des Lichen chronicus Vidal ist die *Neurodermitis verrucosa* von *Kreibich* aufzuführen, welche durch intensives Jucken, lichenifizierte, disseminierte akanthotische Herde, durch Vitiligo und Eosinophilie ausgezeichnet vielleicht nur mit einigem Vorbehalt hierher gerechnet werden darf, ebenso wie die *Neurodermitis alba* desselben Autors, deren Beziehungen auf die Weißfleckenkrankheit ausgedehnt werden, indem *Kreibich* auch diese als eine Neurodermitis mit Kratzeffekten deuten will.

Schließlich genüge die Erwähnung der *Neurodermitis linearis psoriasiformis Vignolo-Lutatis*, deren Entstehungsweise auf krankhafte Prädisposition längs der Kontiguitätslinien der einzelnen Dermatome hinweist; ebenso seien *Nobls* Beobachtung des Lichen Vidal als Vorläufers *neurotischer Alopecie* und die Kombinationen mit *Vitiligo*, über die *Arndt, Neißer, Sieber* und namentlich *Pinkus* berichtet haben, hier nur gestreift. *Dinds* Versuch, den Lichenbegriff wieder zu verallgemeinern und Lichen ruber sowohl als auch Neurodermie zusammenzufassen, erscheint verfehlt und nur deshalb hier erwähnenswert, als bei letzterer einmal ein intermaxillar verlaufender Streifen von Leukoplakie gesehen wurde, ein bisher einzig dastehender und wohl mit großer Zurückhaltung zu beurteilender Befund. Nach alledem erscheint der *Lichen chronicus Vidal*, die *Brocqsche Neurodermie* als ein zwar allgemein bekanntes, aber in seiner klinischen Präzisierung noch viel umstrittenes Krankheitsbild, welches in eine *circumscripte*, eine *diffuse* und eine *disseminierte* Form sich klinisch einteilen läßt; neben der *lichenoiden* kommt eine *noduläre* Variation in Betracht, der noch besonders geartet die *Fox-Fordycesche Krankheit* hinzuzufügen wäre. Möglich, daß sich mit der Zeit noch andere klinische Bilder herauskrystallisieren werden — es ist wenig belangvoll gegenüber *der grundsätzlichen Frage, die wir bejahen, daß nämlich die Neurodermie, der Lichen Vidal, als selbständige Dermatose neben der sekundären Lichenifikation zu Recht besteht.*

Als *symptomatische Ekzeme* werden seit langer Zeit solche Hauterscheinungen bezeichnet, welche im großen ganzen dem Begriff der Ekzematisation entsprechend auf Grund vorhandener Zustandsänderungen der Haut oder innerer Organe zutage treten.

Es führt nun aber nicht jede Häufung von Reizen, welche durch äußere oder innere Veränderungen bedingt sind, zu jenem entzündlichen Symptomenkomplex. Eine Scabies, eine Pediculosis corporis, eine Urticaria, schließlich auch eine Prurigo sind von Kratzeffekten begleitet, welche durchaus nicht ekzematöses Gepräge zu tragen brauchen. Einerseits unmittelbar durch das Trauma gesetzte Hautläsionen mit schneller Regeneration der Defekte nach beseitigter Reizeinwirkung, einfache

Kratzeffekte aller Art — *alterative Entzündung*, andererseits *reaktive*, mit allen Konsekutiverscheinungen als Folgezustand primärer Gewebsschädigung einhergehende Entzündung — *veritables Ekzem*, äußerlich als Ekzematisation sich bekundend! *Daraus ist zu folgern, daß beim potentiellen Ekzematiker eine pruriginöse Dermatose ein gewöhnliches Ekzem auszulösen vermag, daß aber bei fehlender spezifischer Krankheitsbereitschaft diese Art Reaktion ausbleibt.*

Aber auch hier wieder ist die Relationsbreite zwischen den vorzugsweise exogen oder endogen bedingten Formen nicht außer acht zu lassen: wenn bei Scabies nach kurzdauerndem Juckreiz ein deutliches Ekzem auftritt, welches auch nach Ausschaltung der parasitären Ursache fortbesteht, so liegt hier ein zwar äußerlich provoziertes aber vorwiegend durch innere Ekzembereitschaft bedingtes Krankheitsbild vor; wenn dagegen bei einer jahrelang bestehenden Prurigo nur ganz allmählich durch anhaltendes Kratzen die Haut sich zu diffusen entzündlich-infiltrierten ekzematösen Herden umbildet, so überwiegt hier der Einfluß der exogenen Noxe erheblich über die überaus geringgradige spezifisch-ekzematöse Reaktionsbereitschaft des Organismus.

Zu den *symptomatischen* Ekzemen gehören alsdann auch alle die Formen, welche nicht oder erst indirekt auf Anomalien des Hautorgans beruhen, deren *Determinante* vielmehr in inneren Zustandsänderungen zu suchen ist. Anämie, Chlorose, Nervosismus, Gravidität, Uterinleiden, Nephritis, Diabetes, Adipositas, Tuberkulose, Lymphogranulomatose, Leukämie und Pseudoleukämie, Mycosis fungoides, Morbus Basedow und viele andere werden bekanntlich von Hauterscheinungen ekzematöser Natur mehr oder minder regelmäßig begleitet. Die exsudative Diathese, der Lymphatismus, die Skrofulose, der Arthritismus, Herpetismus tauchen hier auf als Grundlagen solcher entzündlichen Hautreaktionen im Sinne ekzematöser Erkrankungen.

Was die *klinische Eigenart* als so bedingt betrachteter Ekzeme anbelangt, so entbehren sie im allgemeinen besonderer Qualitäten: es kommen dem intertriginösen diabetischen Ekzem keine Besonderheiten gegenüber den Erscheinungen des vorwiegend äußerlich bedingten intertriginösen Ekzems zu, ebensowenig, wie den entzündlichen oberflächlichen Hautveränderungen bei Lymphogranulomatose oder den üblichen Formen des prämykotischen Symptomenkomplexes.

Mag es auch im einzelnen Falle einmal den Anschein haben, daß hier besonders geartete Formen sich zeigten, im allgemeinen existieren keine durchgreifenden klinischen und meist auch keine pathologisch-anatomischen Unterschiede, sofern es sich eben um jene oberflächlichen entzündlichen Prozesse handelt und nicht um zweitgradige infiltrative Bildungen, die wie bei den lymphogranulomatösen Knoten, den papulösen Mycosisinfiltraten usw. den nur graduell geringsten, aber

doch typisch spezifischen strukturellen Aufbau des Grundleidens aufweisen.

Diese Annahme von der unspezifischen ekzematösen Natur solcher symptomatischen Ekzeme soll jedoch für manche Formen mit allem Vorbehalt geäußert sein, da es nicht unmöglich ist, daß sich doch wesenseigene Züge bei diesem oder jenem dieser Krankheitsbilder werden auffinden lassen. Es sei hier aus dieser ganzen Gruppe nur eine Form, das *tuberkulöse Ekzem*, herausgegriffen als von praktisch besonderer Bedeutung.

In erster Linie wird beim *tuberkulösen oder skrofulösen Ekzem* an jene bekannten Erscheinungen im Gesicht gedacht, die sich in einer pastösen Beschaffenheit der Haut, namentlich der Oberlippe, Nase und Umgebung, in der Entwicklung nässender, pustulöser, krustöser und schuppender entzündlicher Herde im mittleren Gesichtsdrittel vornehmlich bekunden; geringer oder fehlender Juckreiz, Beteiligung der angrenzenden Schleimhäute: Rhinitis, Conjunctivitis, Otitis, regionäre Lymphdrüsenschwellung in Paketform, indolent; als besonders charakteristisches Zeichen die phlyktänuläre Conjunctivitis! Dieses Symptom wird von manchen Seiten so hoch bewertet, daß es ausschlaggebend für die Diagnose „skrofulöses Ekzem" erachtet wird (*Feer*).

Der ganze Symptomenkomplex entbehrt nicht des spezifischen Gepräges, während die entzündlichen Hautveränderungen an und für sich von dem Bilde eines gewöhnlichen Ekzema pustulosum, madidans und crustosum nicht viel abzuweichen pflegen. Es erhebt sich daher mit Recht die Frage, ob hier ein *substantiell tuberkulöses Ekzem* oder ein *gewöhnliches Ekzem bei* oder *mit Skrofulose* vorliegt. *Jadassohn* hat in exakt-analysierender Weise zu dieser Frage Stellung genommen und seine Ausführungen im Jahre 1906 dürften im wesentlichen noch heute für die Beurteilung der Frage maßgebend sein.

Demnach kann ein primäres gewöhnliches Ekzem als Eingangspforte für Tuberkelbacillen dienen, ohne daß sich der Charakter desselben ändert, oder aber mit dem Erfolg der spezifischen Umwandlung des Ekzems in Hauttuberkulose.

Als bekanntestes Beispiel hierfür erscheint uns das oft jahrelang vorhandene nässende Ekzem am Meatus narium, das dann eines Tages zu Lupusknötchen sich abwandelt. — Ferner kann tuberkulöses Sekret einen chemischen Reiz auf die umgebende gesunde Haut abgeben und so ein Ekzem verursachen; in dieser Beziehung dürfen wohl kolliquative Tuberkulosen der Haut mit Fistelbildungen als besonders dazu disponierende Formen gelten. Es kann bei irgendeiner konsumierenden Tuberkuloseerkrankung durch eine Herabsetzung des Hautwiderstandes eine bis dahin latente Ekzembereitschaft geweckt werden und nunmehr durch bisher nicht pathogen wirkende Reize ein Ekzem entstehen.

In diesem Zusammenhange bedarf noch einmal der Lichen scrophulosorum der Erwähnung, da eine weitgehende Übereinstimmung seiner Hauterscheinungen mit denen des Ekzems bestehen kann.

Daß dem Lichen scrophulosorum nicht mehr seine Stellung neben dem Lichen ruber auf Grund des Knötchentypus zukommt, darüber herrscht bei seinen Beziehungen zur Tuberkulose einerseits und angesichts seiner Symptomatologie andererseits wohl kein Zweifel mehr. Man sieht ja sehr oft beim Lichen scrophulosorum neben vereinzelten Knötchen vorzugsweise schuppende Flecke oder aber auch Bläschen, Pusteln, krustöse Herde usw. Auf diese Mannigfaltigkeit der Formen habe ich schon 1906 hingewiesen und erklärt, daß angesichts derselben an der alten *Hebra*schen Einteilung nicht mehr festgehalten werden könne. In diesem Sinne hat ja auch *Boeck* sein Ekzema scrophulosorum, *Róna* seine Abortivform, *Riehl* sein Zwischenstufenekzem angegeben; in diesem Sinne sprechen ja auch die als Varianten des Lichen scrophulosorum geschilderten Formen der Pityriasis simplex *Boecks* bei Kindern, die Acne scrophulosorum und schließlich schon das seborrhoisch-impetiginöse Ekzem der Genitalregion *Hebra-Kaposis.*

Zieler hat in seiner bekannten Abhandlung über Hauttuberkulose und Tuberkulide den verschiedenen Abweichungen vom typischen Bilde des Lichen scrophulosorum nachdrückliche Beachtung geschenkt, hingewiesen auf die spinulösen und verrukösen Varianten, auf flache und zugespitzte Knötchen, wie sie *Schürmann* und *Jadassohn* sahen, auf narbenbildende Formen und auf die Beteiligung des Gesichtes und der Extremitäten und des behaarten Kopfes. *Zieler* kann sich zu einer Abtrennung des Ekzema scrophulosorum vom Lichen scrophulosorum nicht entschließen, um so weniger, als er im Einklang mit *Lipschütz* den tuberkulösen Bau solcher ekzematöser Herde nachweisen konnte. Wohl hält aber *Zieler* die Teilung der Ekzeme in solche bei Skrofulösen und in substantiell-skrofulöse Ekzeme für berechtigt, zumal die damit so oft verbundenen Phlyktänen in direkter ätiologischer Beziehung zur Tuberkulose stehen.

In diesem Sinne sprechen zwei noch kürzlich von uns gemachte Beobachtungen bei einem 13jährigen und einem 21jährigen Kranken, welche beide typische skrofulöse Ekzeme des mittleren Gesichtsdrittels mit Oberlippenschwellung und Rhinitis und Lichen scrophulosorum (in einem der Fälle) am Stamme, aufwiesen. Auf Tuberkulininjektion trat nicht nur deutlich entzündliche Reaktion am Krankheitsherde zutage, sondern es entstand bei beiden eine recht hartnäckige Phlyktäne am linken Auge. Danach erscheint eine Abtrennung der nicht lichenoiden Formen als Ekzeme von dem typischen Lichen scrophulosorum tatsächlich untunlich, so sehr auch klinisch-morphologisch eine Berechtigung dazu bestände. Es wäre indes zu erwägen, ob es nicht angebracht wäre,

die Bezeichnung Lichen scrophulosorum, die ja auch *Zieler* als ungeeignet bezeichnet, ganz fallen zu lassen und von einem „*Ekzema scrophulosum*" zu sprechen, worunter dann alle klinischen Varianten von der *Pityriasis simplex Boecks* bis zu den pustulo-krustösen Formen von *Morris* und *Crocker* fallen würden, vorausgesetzt, daß sich ihr tuberkulöser Charakter im Sinne einer echten bacillären Dermatose als gegeben erweist.

Alle die Formen aber, welche in praxi so oft als skrofulöse Ekzeme bezeichnet, in Wirklichkeit als gewöhnliche und jedenfalls nicht tuberkulös bedingte Ekzeme anzusprechen sind, sollten, wenn sie bei Skrofulösen vorkommen, allenfalls als Ekzeme bei Skrofulose geführt werden — aber auch hier bedarf es noch großer Zurückhaltung; denn viele Arten von im jugendlichen Alter sich entwickelnden Ekzemen, wenn sie nur mit einer Drüsenschwellung oder einer Anämie gepaart sind, werden oft irrtümlich dazugerechnet, —: es sei nur an die häufigen, oft verkannten *pediculösen* Ekzeme mit ihren manchmal mächtigen Drüsenschwellungen erinnert. Im Hinblick auf solche langbestehenden hartnäckigen Ekzeme namentlich im Gesicht bei Kindern sei bei dieser Gelegenheit auf die *Diphtheria ekzematoides* hingewiesen, wie sie von *Biberstein* aus der *Jadassohn*schen Klinik neuerdings geschildert ist. Hier treten unter dem Bilde vesiculöser, pustulöser, nässender, krustöser und squamöser Herde am Ohr und Occiput, am Halse und an den Genitalien, besonders aber als Rhagaden in der hinteren Ohrfurche und in intertriginösen Furchen sehr hartnäckige Ekzeme auf, welche mit im Tierversuch als vollvirulent sich erweisenden Diphtheriebacillen infiziert sind.

Diese Krankheitsformen würden nun zwanglos überleiten zu dem Gebiete der *pyodermischen Ekzeme*, der *impetiginisierten Ekzeme* und damit zu dem Problem von Ekzem und Eiterkokkeninfektion.

Rein klinisch betrachtet besteht die Meinung zu Recht, daß das Ekzem an sich frei von Impetiginisierung ist und daß nur sekundär sich eine solche zum Ekzem gesellen kann und zwar recht oft gesellt. *Die Impetigo ist ein Krankheitstypus sui generis mit konstanten, keimhaltigen Primärefflorescenzen und mit wesenseigenem Ablauf.* Es kann sich auf ein Ekzem eine Impetigo aufpfropfen und umgekehrt kann die letztere ein Ekzem provozieren; es mögen sich auch beide Krankheitsbilder zu gleicher Zeit entwickeln — aber das alles ändert nichts an der Tatsache, daß *Impetigo und Ekzem heute als streng auseinanderzuhaltende Krankheitsbegriffe* bei aller Ähnlichkeit in der histologischen Struktur bestehen. Daß bei den Höhetypen beider Krankheitsbilder die Differenzierung manchmal schwer sein kann, soll nicht in Abrede gestellt werden, aber es ist eben der Verlauf von der Entstehung bis zur Abheilung der Leiden in Betracht zu ziehen; Klinik zusammen mit Bakteriologie und Immunitätsforschung und experimenteller Pathologie verhilft hier zur

Klarstellung der obwaltenden Verhältnisse. Die Zeiten, in denen lediglich der kulturelle Nachweis von Staphylokokken oder Streptokokken auf einem Ekzem als pathognomonisch gelten konnte, sind endgültig vorbei, nachdem sich gezeigt hat, wie sehr neben den Mikroorganismen die Ansprechbarkeit des Geländes dabei in Frage kommt. Es sei hier nur auf die interessanten Befunde von *Flehme* verwiesen, welcher bei gesunden Menschen in 15% der Fälle und bei impetigokranken Menschen in 90% der Fälle auf normalen Hautstellen Streptokokken fand.

Es erübrigt sich noch die Erwähnung einiger neuzeitlich zur Diskussion gestellter *ekzematöser und ekzematoider* Krankheitsbilder.

So schilderte noch 1921 *Blaschko* ein „*Ekzema migrans*" als einen bisher noch nicht in seiner Besonderheit scharf umrissenen Symptomenkomplex. Bläschengruppen treten dichtgedrängt auf, schwärmen peripher vereinzelt aus; der Herd vergrößert sich in wenigen Tagen. Das Zentrum zeigt zunächst dichtesten Bestand an Bläschen, welche alsbald mit kleinsten Krusten sich bedecken und an deren Stelle nach der Abheilung ein brauner Fleck restiert; neue Herde treten auf, es setzt ein *Wandern* der Erkrankung über einen großen Teil der Körperoberfläche ein. Bandartige, längliche oder unregelmäßige Gestaltung der Herde, welche wenig jucken. Der histologische Befund entspricht einigermaßen dem des gewöhnlichen Ekzems. *Blaschko* stellt das Krankheitsbild dem seborrhoischen Ekzem an die Seite, ohne es jedoch damit zu identifizieren.

Was *Herxheimer* und *Koppendörfer* als *Dermatitis* bei Ichthyotischen schildern, ist eine alterative Entzündung durch Schwefelapplikation und Hornschichtanomalie bedingt; ein selbständiges Krankheitsbild — entsprechend im Prinzip der Seifendermatitis nach *Pfeuffer*scher Kur — abseits vom Ekzem zu stellen und besser vielleicht als *Erythrodermia reticularis* zu bezeichnen.

Lehner und *Kenedy* bringen Entzündungen der Haut mit netzförmiger oder verästelter Zeichnung zur Kenntnis mit hitzebewirktem entzündlichen Cutisinfiltrat, Bildungen, wie sie als Dermatitis combustionis von Wärmeapplikationen her bei allen möglichen Leiden bekannt sind. Die Untersuchungen der beiden Autoren haben bewiesen, daß die lividen Stellen der Cutis marmorata den Angriffspunkt für die äußere Noxen ergeben. Innere Schädlichkeiten als Krankheitsursache, wie Tuberkulose und Syphilis, leiten das Krankheitsbild über zur *Livedo racemosa Ehrmanns*.

H. Fuchs teilte 1916 aus *Neißers* Klinik einen merkwürdigen Fall eines *Ekzems* mit, das teils nässend, teils schuppend fast die ganze Körperdecke einnahm und begleitet war von starken, über den ganzen Körper ausgedehnten *Ödemen*. Das Leiden führte in kurzer Zeit ad exitum. Es wurde angenommen, da nur eine Gefäßwandalteration pathogenetisch in Frage kam, daß das chronische Ekzem spezifische

Gefäßwandveränderungen hervorgerufen habe, wodurch ein Kausalnexus zwischen den beiden Symptomenkomplexen: *generalisiertes chronisches Ekzem* und *generalisiertes Ödem* als möglich erschien.

In gedanklicher Verbindung damit *Neißers urticarielles Ekzem*! Plötzliche starke Schwellung namentlich des Gesichtes und des Scrotums mit alsbald einsetzendem strömenden Nässen; daneben klein-papulovesiculöse Efflorescenzen als Zeichen akuter ekzematöser Erkrankung, mehr weniger starkes Jucken, Abschluß mit Desquamation; Dauer des Prozesses etwa 8—10 Tage, Rezidive nicht ausgeschlossen. *Martinottis* akutes exsudatives Ödem ist dieselbe Affektion.

Neißer nimmt eine urticarielle *und* eine entzündliche Quote für die Entstehung des Krankheitsbildes in Anspruch; für ihn sind Urticaria und Entzündung bzw. Ekzem scharf zu trennende Dinge. Einschlägige Beobachtungen dürften mehr gesehen werden, als sie beschrieben sind. Jene perakut einsetzenden Gesichts- und Scrotalekzeme, auch Handrückenekzeme, welche so oft in praxi mit Erysipelen oder *Quincke*schen Ödemen verwechselt werden, deren wahre Natur die kleinvesiculösen Randpartien verraten — ganz so, wie es *Neißer* geschildert hat —, gehören ja nicht zu den großen Seltenheiten.

Auf solche Krankheitsbilder nun stützt *Samberger* seine Auffassung vom Wesen des Ekzems. Auf Grund seiner lymphatischen Reaktion anerkennt er das urticarielle Ekzem, aber nicht als Kombination von Ekzem und Urticaria, wie *Neißer* wollte, sondern als Ausdruck zweier zusammenwirkender pathologischer Prozesse, nämlich der entzündlichen und der lymphatischen Reaktion; je nach der stärkeren funktionellen Auswirkung des einen oder anderen pathologischen Geschehens wird dem klinischen Bilde des Ekzems eine besondere Wesenseigentümlichkeit verliehen, in einem Falle also Ödem im Übermaß, im anderen Falle vorwiegend Entzündungssymptome. „Wir definieren", so heißt es bei *Samberger*, „als Ekzem eine Hautkrankheit, die bedingt ist durch eine oberflächliche Hautentzündung (Dermatitis), kombiniert mit den Erscheinungen der in den oberflächlichsten Hautschichten sich abspielenden lymphatischen Reaktion."

So ranken sich denn unsere Schlußausführungen zurück zu unseren Anfangsbetrachtungen: hier am Schluß das *Ekzem* aufgefaßt als ein Geschehen aus zwiefachem pathologischen Erlebnis, abstrahiert aus der Fülle der Ereignisse; dort zu Anfang — das *Ekzem* ein synthetischer Aufbau aus genialer klinischer Intuition, ein konkretes Zustandsbild, geformt aus den sichtbaren Erscheinungen morphologischer Hautreaktionen.

Es dokumentiert sich damit das A und das O unserer Erörterungen als ein Zeugnis für den alles beherrschenden Gedanken, *daß das Ekzem als ein selbständiger Krankheitsbegriff zu bewahren ist, als eine Krankheits-*

einheit, deren Einzelkomplexe wohl anderen Affektionen den Stempel eines verwandschaftlichen Leidens aufdrücken können, deren heterogene Ursachen jede Synthese erschweren, wie es die Vielheit der Erscheinungen tut, und die je nach dem überwiegenden Einflusse äußerlich oder innerlich bedingter Geschehnisse ihr äußeres Wesen verändert darbietet.

Es erscheint das Ekzem als eine Erkrankung der Haut, deren klinische Äußerungen und pathologisch-anatomische Strukturveränderungen wohl das Bild der reinen Entzündung in sich fassen, aber beeinflußt und geleitet von einem höheren und spezifisch gefärbten pathologischen Faktor, der in einer Organdisposition oder allgemeinen Diathese seine Wesenheit hat.

Die Vielheit der klinischen Erscheinungsformen des Ekzems erklärt sich aus der Abwandlung solcher alterativer und reaktiver Entzündungsvorgänge auf spezifisch-gefärbtem pathologischen Terrain; denn auch dessen Beschaffenheit ist nicht unveränderlich gleichmäßig, sondern von unscheinbarer lokaler Organdisposition (id est Hautdisposition) bis zu alles beherrschender und beeinflussender Konstitutionsanomalie ist eine unabsehbare Reihe von Variationen gegeben, welche ihrerseits ebenso die Krankheitsäußerungen zu beeinflussen vermögen, wie die Komplexität exogener Ursachen das gleiche bewirkt. *Aus dem Zusammenkommen nun solcher wertunbeständigen endogenen und exogenen Krankheitsbedingungen entsteht das überaus wechselnde klinische Bild des Ekzems.* Damit bekennen wir uns zum *Konditionismus* in der Wesenserfassung des Ekzems. Eine Reihe von Bedingungen muß erfüllt sein, um das Krankheitsbild entstehen zu lassen, und je nach der Relativität der äußeren und inneren Bedingungen wechselt die *klinische Symptomatologie* des Ekzems, ohne deren Wertschätzung ein „Denken in Vorgängen" gar leicht wieder in uferlose Abstraktionen führen könnte wie zu Zeiten der seligen Humoralpathologie.

Das betont ja auch *Rost* in seinem Versuche einer Einteilung der Hautkrankheiten auf kausal-genetischer Grundlage, wenn er das Studium der Morphologie als grundlegend auch bei der funktionellen Betrachtungsweise der Hautkrankheiten bezeichnet.

Die *symptomatologische Betrachtungsweise* des Ekzems, wie sie uns zur Aufgabe gestellt war, kann natürlicherweise nur zu einer *beschreibenden* Definition dieser Erkrankung gelangen, während es der ätiologischen und pathogenetischen Betrachtungsweise obliegt, im Sinne *Lubarschs* auch eine *bewertende* Definition des Ekzems zu geben.

Vom klinisch-symptomatologischen Standpunkte aus erscheint das Ekzem als ein wohlcharakterisierter entzündlicher Prozeß des Epidermoderma mit besonderer Beteiligung des Epithels; alle Kardinalsymptome der Entzündung kommen dabei vor, aber beschränkt oder erweitert durch spezifische Faktoren, welche letzten Endes im Bau und in der Funktion des Hautorgans verankert sind.

4. Herr **Pinkus**-Berlin: **Therapie.**

Was ein Ekzem ist, wissen wir alle. Darauf brauche ich nach den schon gehaltenen Referaten nicht einzugehen. Ich habe nur zu sagen, wie die jetzige Dermatologie diese Affektion am besten zu heilen imstande ist. Die Behandlung muß vor allen Dingen die subjektiven *Störungen* des Ekzems beseitigen, und das erreicht am unmittelbarsten die lokale Behandlung. Die lokale Behandlung des Ekzems hat eine Besonderheit, die sie von derjenigen vieler anderer Hautkrankheiten unterscheidet: sie muß darauf Rücksicht nehmen, daß die Ekzemhaut eine Haut von überstarker Reaktionsfähigkeit ist, daß sie eine Haut ist, die, wie man sagt, nichts verträgt. Jede Hautreizung durch äußere Stoffe ist ja selbst Ekzem. Es darf also hier weniger der Gedanke im Vordergrund stehen, ein besonderes Heilmittel für das Ekzem suchen zu wollen, als der Wunsch, die Mittel derart anzuwenden, daß sie ertragen werden.

Für Krankheiten, die auf der Haut entstehen, ohne eine ekzemartige Entzündung hervorzubringen, z. B. parasitäre Affektionen wie Trichophytie, Scabies, die Impetigoarten und die Folliculitiden, ferner die Psoriasis, Pityriasis rosea, hat man bestimmte Medikamente ausfindig gemacht. Diese wirken als solche, als chemischer Stoff, in jeder Applikationsart. *Ganz anders beim Ekzem.* Hier gibt es kein bestimmtes Medikament, das in irgendeiner Applikation gewissermaßen spezifisch zur Heilung führt. Wichtiger als das Medikament ist für die günstige Beeinflussung des Ekzems die *Applikationsart.* Die *Kunst* der Ekzembehandlung besteht deshalb seit frühen Zeiten stets darin, zu wissen, was man auf ein gegebenes Stadium bereits anwenden darf. Die Applikation darf nicht zu reizend, aber auch nicht zu reizlos sein, muß genau dosiert, d. h. dem Stadium der Krankheit, aber auch der individuellen Reizbarkeit des Kranken genau angepaßt sein. Es ist von vornherein einleuchtend, daß eine Ekzemheilkunst dieser Art zu den schwersten Aufgaben des Arztes gehört.

Unsere Behandlung basiert auf dauernder Forschung an der Oberfläche des menschlichen Körpers; von alters her ist betont worden, daß es kein handwerksmäßiges Vorgehen gibt, die Regeln gelten nur als Schema, ihre Anwendung erfordert Einfühlung in die sichtbare Verschiedenheit der Haut und ihre Reaktion. Die Ekzembehandlung ist höchste ärztliche, aber, das muß gleich mit gesagt werden, *empirische* Kunst. Nach dieser Richtung hin gibt es wohl keine bessere und sicher keine schönere Darstellung als die in *Hebras* Lehrbuch der Hautkrankheiten vom Jahre 1860 und die Ekzemdiskussionen des Leipziger Kongresses der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft im Jahre 1891, wo die anerkanntesten Meister dieser Kunst im Anschluß an das damalige Referat über die Therapie des Ekzems, das unser verehrter Vorsitzender *Veiel* hielt, ihre Erfahrungen aussprachen, und wo der

Mitarbeiter und Nachfolger *Hebras*, *Kaposi*, als die Quintessenz seines Wissens die Worte wiederholte, die in seinem Lehrbuch eindringlicher und belehrender wirken als die ganze übrige so glänzende Darstellung, bei der Therapie des Ekzems komme es nur auf drei Worte an, und diese drei Worte seien: **„daß man wisse“.**

Aber alle diese Feinheiten sind es nicht, die uns die Macht geben, das Ekzem zu beherrschen, unser Geist muß nach einer ganz anderen Richtung hin wirken. Unsere Ekzemtheorie braucht nicht empirisch zu bleiben. Unser Wunsch muß es sein, daß sie eine *wissenschaftliche Therapie* wird; das kann sie, wenn sie die *Grundlagen* und *Ursachen* des Ekzems berücksichtigt.

Das Ekzem unterscheidet sich von anderen Dermatosen; ich führe wiederum als Beispiel die *Psoriasis* an oder die Urticaria, dadurch, daß nicht in jedem Stadium die Krankheit von gleicher Bedeutung ist, daß es weit weniger auf seine Form ankommt als auf seinen Ablauf. Die Psoriasis, die Urticaria verläuft *geradlinig* (nur die Stärke des Ausbruchs ist verschieden), die Efflorescenzen können viel oder wenig, groß und klein sein, sie sind *immer* von derselben Form, derselben Reaktionsart. Beim Ekzem ist das anders. Es verläuft in einer *Kurve* mit schwachem Beginn, mehr oder weniger hohem Anstieg und lytisch abklingendem Ende. *Jeder Punkt* dieser Kurve ist *anders* anzugreifen, während wir z. B. bei der Psoriasis so ziemlich an jeder Stelle ihrer Verlaufslinie ebenso vorgehen können wie an jeder anderen Stelle.

Dem Verlauf des Ekzems parallel geht die *Kurve unserer äußeren Heilmittel*. Das Ekzem beginnt mit Rötung, Schwellung, Bläschen-eruption, es bilden sich Krusten und nässende Flächen, es endet mit der Abschwellung und Desquamation. Jedes dieser Stadien hat die Neigung, ohne Behandlung zu persistieren, ja sich zu verstärken. Unsere Heilmittel sind entzündungslindernde Umschläge für den Beginn; wunde Stellen deckende Mittel, Puder und Pasten, zum Teil fetthaltend wie Pasta zinci und Zinköl, zum Teil trocknend wie Lotio zinci, und die Schüttelmixturen für die weiter fortgeschrittenen Stadien; und resorbierende Mittel für das Ende, wo sie die Infiltrate zur Aufsaugung bringen sollen.

Ich bin der Überzeugung, daß es überflüssig ist, in diesem Kreise erfahrener Therapeuten genauer auf die Feinheiten dieser Therapie für jede der so außerordentlich verschieden gestalteten Stadien und Formen einzugehen und ganz besonders alte und neue Medikamenten-kenntnis hier vorzuführen. In der Anwendung dieser Künste besteht nur noch der geringste Teil der Ekzembehandlung.

Die langen Ausführungen der Lehrbücher sind nichts als der Beweis des Fehlens allgemeiner Übersicht, hier muß irgend etwas nicht in Ordnung sein. Fertige und vollendete Sachen sind leicht und einfach!

Die feinstausgebaute medikamentöse äußere Behandlung wird nie etwas anderes erreichen, als die gerade bestehende Eruption zum Verschwinden zu bringen, das Ekzem wird aber ungeheilt bleiben, wenn die Empfindlichkeit der Haut und die *Entstehungsgründe* des Ekzems noch fortbestehen oder wiederkehren. Hier erst kommen wir der wissenschaftlichen Therapie näher. Die anatomischen Veränderungen, die das Ekzem macht, sind im ganzen so unbedeutender Art, daß man denken sollte, sie müßten ebenso schnell wieder zur Norm zurückzubilden sein. Was kann denn da vorgegangen sein, daß es nicht ebenso leicht wieder zur Norm zurückkehren kann? Es handelt sich um osmotische und Quellungsvorgänge, die jetzt so viel in der Medizin in Betracht gezogen werden. Wenn es nicht gelingt, das Ekzem in seinem Lauf einzuhalten, haben wir es noch nicht in seinem ganzen Sinne erfaßt. Das Ekzem heilt von selbst, wenn man ihm die geeigneten Bedingungen verschafft. Der Sinn der Ekzementstehung kann nur zweierlei Art sein, entweder, daß es die Erscheinungsform einer nicht in der Haut allein, sondern im tiefen Innern des Körpers liegenden Erkrankung sei, oder daß es durch Fortwirkung einer äußeren Ursache aufrecht erhalten wird.

Hieraus ergibt sich als Bedingung der bewußt auf das Ziel hinstrebenden Ekzemtherapie:

1. Änderung der Reaktionsfähigkeit:
   a) durch Beseitigung der prädisponierenden Elemente,
   b) durch gründliche Änderung der Haut.
2. Beseitigung der ätiologischen Schädlichkeit:
   a) der primären Vergiftung,
   b) der Mischschädlichkeit, der sekundären Infektion.

Die *lokale* Therapie berücksichtigt nur eine dieser Forderungen vorzugsweise, nämlich die Änderung der Haut durch medikamentöse Beeinflussung. Diese alte Therapie erleichtern die neueren physikalischen Methoden. Das ultraviolette Licht in kleinster Dosis als Austrocknungsmittel und Linderer oberflächlicher Entzündungen sowie als stark juckstillendes Agens, die Hochfrequenz als Nervenberuhigung und Juckstillung, vor allem aber die Röntgenstrahlen, Radium und Thoriumbestrahlung erleichtern diese lokale Therapie in einer Weise, wie man es früher nicht gekannt hat. Gerade diejenigen Ekzeme, die für äußere medikamentöse Anwendung völlig unzugänglich waren, jene von Jugend an bestehenden, ohne Unterlaß rezidivierenden Ekzeme, auch die Prurigoformen, denen mit allem dermatologischen Rüstzeug nicht beizukommen war, ferner jene schweren dyshidrotischen Eruptionen der Hände und Füße erfahren durch die kleinsten Dosen der Röntgenbehandlung — bei höchstens drei oberflächlichen Bestrahlungen in Pausen von 2—4 Wochen angewandt — eine früher unerreichbar gewesene Besserung; alte chronische Infiltrationen, die sogar gegen

Teer und Chrysarobin den hartnäckigsten Widerstand leisteten, bilden sich unter oberflächlicher oder filtrierter Röntgenbehandlung erstaunlich leicht zurück.

Dies ist alles noch empirische Therapie ohne Berücksichtigung der Grundlage für das Ekzem, Bekämpfung der sichtbaren Veränderung selbst. Alle anderen Methoden beruhen auf der *Berücksichtigung der Ekzemgrundlage*. Hier kommen wir allmählich zur Wissenschaft. Was zunächst die prädisponierenden Momente betrifft, so lehrt die französische Dermatologie eine Menge von Regeln zu deren Milderung. Diese Vorschriften beruhen auf theoretischer Grundlage nicht weniger als unsere modernen Versuche der Konstitutionsänderung und Diätbehandlung, die von den verschiedensten Befunden der Stoffwechseluntersuchung ausgehen. Unsere wirklichen, unumstößlichen Kenntnisse, die diabetische, die nephritische Grundlage, haben dazu geführt, auch in anderen Fällen solche Basisveränderungen als möglich vorauszusetzen und Annahmen von neuem durchzuprüfen, die früher durch *Hebras* Geist bei uns zurückgedrängt worden sind. Schon bei der gichtischen, arthritischen oder uratischen Diathese stockt aber unsere exakt geschulte Denkart, noch mehr bei der ganz ungreifbaren herpetischen Diathese *Bazins*, obwohl wir gerade diese in der exsudativen Diathese *Czernys* als praktisch erfolgreiche Annahme wieder auftauchen sehen und therapeutisch schätzen gelernt haben.

Wir müssen hier eine Eigentümlichkeit der Haut anführen, die zwar nicht eine allgemeine Konstitutionseigentümlichkeit zu sein scheint, vielmehr eine Eigentümlichkeit der Haut selbst, nämlich den Zustand, den *Unna* als seborrhoisches Ekzem bezeichnet hat. Diese von der geringsten Schuppenbildung bis zur ausgebreitetsten Psoriasis schwankende Anlage, wie man sie bei der Übersicht ganzer Familien feststellen kann, scheint der Grund zu besonders leichter Empfindlichkeit gegenüber chemischen und bakteriellen Reizen zu sein, und es ist ihrer Neigung, auf desinfektorische Maßnahmen zu reagieren, Rechnung zu tragen.

Unsere Forschungen über die Reaktionsänderungen unter dem Einfluß innersekretorischer Vorgänge, der Änderung des Eiweiß-, Salz- und Metallstoffwechsels sowie des Wassergehalts, der mit ihm in untrennbarer Verbindung steht, versprechen das beste und werden allmählich wohl auch zu genaueren therapeutischen Kenntnissen führen. Aber *viel* ist bisher noch nicht erreicht. Auch mit dem Tonus des Nervensystems, vor allem des Sympathicus, können wir praktisch noch nichts anfangen. Wir können noch nicht mehr sagen, als hier vor 32 Jahren darüber gesagt wurde: mit den Nerven beim Ekzem habe ich etwas im Sinne, oder mit den Nerven habe ich eigentlich gar nichts im Sinne. Es handelt sich um Schlagworte, noch ohne bewiesenen Sinn. Heute sind wir in dieser Richtung bezüglich der Therapie noch nicht weiter

als zur Zeit vor den großen modernen biologischen Entdeckungen; was wir tun, ist nur *theoretisch* begründet. So ist es namentlich mit einseitiger Diät, sei es *Bazins* Alkalisierung oder diabetische Diät gegen vermehrten Zuckergehalt des Blutes oder salz- und purinfreie Diät gegen Gicht und sympathische Hypertonie oder vegetarische Diät gegen noch ganz unklare Giftstoffe der Nahrung. Die günstige Wirkung aller dieser Maßnahmen ist oft unverkennbar. Wir wissen aber noch nicht einmal, ob sie selbst es sind, die direkt wirken. Da mit der Änderung des Regimes so gut wie immer die Entfernung aus der gewohnten Umgebung verbunden ist, Aufenthalt im Krankenhaus, im Badeort oder wenigstens eine große Umstellung in den ganzen Lebensverhältnissen eintritt, läßt es sich noch nicht sagen, ob es die Verordnung selbst ist oder nur ihre Begleiterscheinungen, auf die der erreichte Erfolg begründet werden kann. Denn eine Idee kann falsch sein und doch Erfolg haben, das ist eine alte medizinische Wahrheit. Notwendig ist es aber, wenn wir die Unrichtigkeit der Grundidee bei erreichten Erfolgen vermuten, nachzuforschen, ob nicht irgendein *zufälliger Nebenumstand* den Erfolg herbeigeführt hat.

Die Wirksamkeit der umstimmenden Behandlung stellt man sich als ätiologisch begründet vor. Das ist sie wirklich, wenn der Heilerfolg dadurch eintritt, daß die Wirkung eines sicher erkannten Grundleidens fortgeschafft wird. Diabetes, Dysthyreoidismus, Gravidität sind solche Grundlagen, die wir kennen. In diesen Fällen ist die Beseitigung der abnormen Grundlage, die Wiedereinstellung des gesamten Organismus in normale Reaktion eine *spezifische* Behandlung. Wo wir sonst mit dieser Methode Erfolg haben, handelt es sich vielmehr um eine allgemeine, *un*spezifische Änderung des Stoffwechsels. Ebenso unspezifisch wirken die Methoden der *Reizschwellenänderung*, sei es, daß eine geänderte Reaktion durch die Methode der *parenteralen Eiweißzufuhr* angestrebt wird, sei es durch die Methode der *Organismuswaschung*. All das sind die Maßnahmen, welche den Körper selbst als Träger der Erkrankung angreifen, und die leider alle noch keine bündige Erklärung gefunden haben. Auf *einen* Faktor nehmen sie keine Rücksicht, der beim Ekzem mit dem Fortschritt unserer Kenntnisse immer mehr Bedeutung gewinnt, welcher der Punkt ist, wo wahre wissenschaftliche Arbeit einsetzt. Dieser Faktor ist die *Ätiologie des Ekzems*, die Ursache, die *von außen* an den Körper herantritt, und ohne die er ekzemfrei bleiben würde. Sie zu verhüten oder zu beseitigen ist *wissenschaftliche Ekzemtherapie*.

Es ist zweifellos, daß ohne den Hinzutritt der ekzemerregenden äußeren Ursache niemand trotz der größten Empfindlichkeit ein Ekzem bekommen würde. Alle bisher genannten Maßnahmen waren darauf gerichtet, den Organismus weniger reaktionsfähig zu machen. Sie

wurden — mehr oder weniger begründet — ausprobiert. Die andere Methode der Ekzemheilung besteht darin, den zur Ekzemreaktion geneigten Körper gar nicht in die Lage kommen zu lassen zu reagieren, von ihm *den schädlichen Stoff fernzuhalten*. Das ist Prophylaxe in ihrer uns von der Bakteriologie her bekannten Art: Fernhaltung des Giftes! Hier haben wir verschiedene Kategorien zu unterscheiden, die chemischen Gifte und die von pflanzlichen und tierischen Parasiten erzeugten.

1. Die Toxikodermie. In früheren Zeiten unterschied man Ekzem und toxische Dermatitis ziemlich streng; d. h. es war toxische Dermatitis die Krankheit, die einem sog. akuten Ekzem völlig gleich war, deren Ursache aber bekannt war.

Manches Gift wirkt auf jeden, manches nur auf einen einzigen Menschen in einer ganzen Stadt; manche Menschen können durch tausenderlei Stoffe ekzematös werden, mancher nur durch eine einzige von all den reizenden Substanzen, mit denen er in Berührung kommt. Solange die spezifische Giftart für einen besonderen Fall noch nicht herausgefunden ist, muß eine eingetretene Heilung als ein Glücksfall angesehen werden, denn sie beruht vielleicht weniger auf unserer ärztlichen Kunst als auf dem Zufall, daß der Kranke nicht mehr mit jenem dermatotoxisch wirkenden Stoff in Berührung ist. Das geschieht am besten durch *Ortswechsel*. Bei der Naphthalindermatitis, einer der häufigsten Formen der chronischen Ekzeme, genügt ja oft schon der Wechsel des Schlafzimmers. Das Krankenhaus, die Klinik, jeder sog. „Luft"-Wechsel stellt eine Rettung dar, die durch geeignete Behandlung natürlich unterstützt wird.

Die ganze Liste der chemischen und biologischen Stoffe aufzuführen, die Ekzeme typischer Form erzeugt haben, ist unmöglich; sie vergrößert sich von Tag zu Tag, die Reihe der Ekzeme ohne bekannte Ursache wird immer kleiner. Die ungetrennte Ekzemmasse nimmt ab, die abbröckelnden Formen vermehren das Gebiet der toxischen Dermatitis so sehr, daß in neuen Arbeiten beide sich schon wieder vereinigen; der Begriff der toxischen Dermatitis ist so groß geworden, daß *er* jetzt Ekzem ist. Es muß jeder Fall von Ekzem zuerst auf die Frage der Ätiologie hin untersucht werden, denn ein sehr großer Teil der Ekzeme entpuppt sich als ganz klare artifizielle Dermatitis. *Der Kranke muß helfen.* Er ist dazu aber merkwürdigerweise wenig geneigt, weil er vom Arzt nicht die Aufgabe, ein Rätsel zu lösen, sondern ein Heilmittel haben will. Bei der Haut ist es ganz anders als bei inneren Intoxikationen. Während jedermann geneigt ist, eine Enteritis auf eine Intoxikation zu beziehen, und mit aller Geistesschärfe nachspürt, wo er sich seinen Magen verdorben haben könne, ist er im höchsten Grade abgeneigt, dem Grunde der Hautentzündung ebenso nachzuspüren. Das muß

der Doktor wissen. Es wird ja irgend etwas schlechtgemacht von seinem Besitztum, Sachen, die er als gut sich angeschafft hat, werden getadelt, und das mißfällt ihm. Seine Zahncreme ist schlecht, sein Einreibungsmittel ist schlecht, seine Blumen, sein neugekaufter Pelz ist schlecht, bis zu seinen Streichhölzern und zu seiner Siegellackstange: das greift in sein Selbstgefühl. Wie sonderbar aber diese Fälle sein können, beweisen die Ergebnisse der Hautsensizitation von *Chandler Walker*. Es ist nicht wunderbar, wenn man durch klinisches Befragen die Ursache nicht findet, wenn die Überempfindlichkeit nur etwa gegen den Pollen einer besonderen kurzblühenden Pflanze besteht und der schädigende Effekt vielleicht nicht einmal direkt durch Wirkung auf die Haut, sondern erst nach Resorption, vom Blute her, zustande kommt. Bedenken wir, daß ein einmaliger Anlaß eine Erkrankung nach sich ziehen kann, die immer wieder hier und da aufflackert und ganz erst in Monaten abläuft, so kann man sich vorstellen, welche Mühe die Heilung eines solchen Leidens bereiten muß. Das wird ja selten sein, weil eine so intensive Veränderung der Körperdecke selten ist. Meistens gilt der Satz cessante causa cessat effectus; es genügt Fernhaltung des erkannten Giftes und milde entzündungswidrige Behandlung nebst Licht und Röntgen. Aber so einfach geht es oft nicht mit der Behandlung. Es kann sein, daß die Ursache nicht erkannt wird. Da kann man sich helfen durch Ortswechsel: Es wird das toxische Agens in den meisten Fällen wohl nicht im Reisegepäck enthalten sein. Aber auch das hilft oft nicht, denn das *richtige* Ekzem, bei einem *richtigen* Ekzematiker, wird vermutlich durch die gewöhnlichen Umstände des Lebens erzeugt. Auch *das* haben uns die Experimente über Sensizitation und Desensizitation bei Ekzemkranken klargelegt. Wo anaphylaktoide Empfindlichkeit gegen Fleisch, Mehl, Hühnereiweiß, Käse, Wolle, Pferdehaare u. ä. besteht, da ist es nicht wunderbar, wenn man ein Ekzem nicht heil bekommen kann, zu dessen Heilung Nahrungs- und Gebrauchsmittel ausgeschaltet werden müßten, die schlechterdings unentbehrlich sind. In diesen Fällen wird ein dauernder Kampf zwischen Abhärtung der Haut durch unsere äußeren und wohl auch unsere reizschwellenerhöhenden Mittel einerseits, der Sensibilisation durch das unvermeidliche schädliche Agens andererseits gekämpft. Denn die ätiologische Behandlung mit spezifischer Desensibilisierung ist bis jetzt wenigstens noch nicht oft gangbar gewesen.

Nach den toxischen 2. Die infektiösen Formen.

Eine zweite Form von Ekzemen ist diejenige, wo pflanzliche Erreger oder reizende tierische Gifte die ekzematöse Hautveränderung hervorbringen. Bei der Scabies kommt ein richtiges Ekzem zustande, und nicht minder bei der Pediculosis, ohne daß die Haut eine Überempfindlichkeit besäße, denn auf die ekzembedeckte Haut dieser Kranken können

wir mit dem besten Erfolge und ohne Reizwirkung die schärfsten Antiparasitaria anwenden.

Diese Ekzeme, zu denen vor allem die intertriginösen Genital- und Achselfaltenekzeme gehören, die durch Fadenpilze wie das Epidermophyton oder die Trichophyten entstehen und durch Staphylolokkenmischinfektion aufrecht erhalten werden, sodann die sog. Dyshidrosisformen und andere Hand- und Fußekzeme mit Pilzätiologie erfordern desinfizierende Maßnahmen, namentlich Quecksilberpräparate und die neueren Farbstoffdesinfizienzien, unterstützt durch die Austrocknung durch das Licht und Gewebsumwandlung durch Röntgenbehandlung. Diese Ekzeme sind weniger empfindlich als die durch spezifische Sensibilität gegen chemische Stoffe entstandenen, und bei ihnen ist allzu große Rücksicht auf die Hautempfindlichkeit nicht geboten, aber sie sind doch oft verbunden mit starker Reaktionsfähigkeit der Haut, so daß die Behandlung den Mittelweg einhalten — oder wechseln — muß zwischen Keimtötung und Rücksicht auf die starke Entzündlichkeit der Haut. Unterstützt wird die äußere Behandlung oftmals durch spezifische Vaccine, Trichophytinimpfungen und Staphylokokkenpräparate.

Wer die Pathologie des Ekzems und vor allem die spezielle Ätiologie eines bestimmten Ekzemfalles — begründet in der spezifisch äußeren Ursache und den Reaktionsgründen des Erkrankten — klargelegt hat, *dem ergibt sich die Heilung von selbst.* Deshalb besteht ein zweiter Ausspruch *Kaposis* heute nicht mehr zu Recht, wenn er in seinen Vorlesungen sagte: „Wenn Sie in einer Stadt sich als Arzt niederlassen und Ihr erster Kranker kommt zu Ihnen mit einem chronischen Ekzem, dann packen Sie Ihre Koffer erst gar nicht aus und ziehen Sie alsbald wieder fort, in *der* Stadt werden Sie nicht Fuß fassen können." Nein, — wer *sehend* an das Ekzem herantritt, der erwirbt durch einen solchen Fall seinen guten Ruf als Arzt *mit einem Schlage,* denn dieses chronische Ekzem wird ihn begründen, die Heilung des Ekzems ist *leicht.* Aber es ist nötig, „daß man wisse". Nicht bloß Salben und Tinkturen, auch die sind wichtig, nein, man muß die Krankheit richtig beurteilen — nach ihrer Ätiologie, und man muß den Kranken richtig taxieren — nach seiner Reaktionsart auf diese Ursache, nach seiner Konstitution und seiner Reaktionsfähigkeit, körperlich und geistig.

Aus all diesem zusammen aber ergibt sich eine ziemlich klare Therapie des Ekzems:

1. Eruierung und Fortschaffung der *Ursache*:
   a) Vermeidung, wenn sie erkannt werden kann,
   b) Entfernung des Kranken aus der schädlichen Umgebung, wenn die Ursache nicht vermieden werden kann oder nicht gefunden wird,

2. Verwendung der topischen Mittel, von Deck-, Trocknungs-, Desinfektionsmitteln zur Vermeidung von Reizen, von Medikamenten, die den Reizzustand der Haut lindern.
3. Stärkung der Widerstandsfähigkeit der Haut:
   a) durch physikalische Agenzien, Licht und vor allem Röntgen,
   b) durch Fortschaffung schädlicher Diathese und Reizschwellenerhöhung.

Von diesen Standpunkten aus muß ein Ekzem angegriffen werden. Wem dies gelingt — und es gelingt oft, ja meistens —, *der ist Herr des Ekzems.*

Auf Antrag des Vorsitzenden wird die Diskussion verschoben, bis auch die Vorträge gehalten sind, welche dasselbe Thema betreffen.

---

5. Herr Gans-Heidelberg: **Über den Calciumgehalt der gesunden und kranken Haut.**

Bei einer Reihe serös-exsudativer Veränderungen in der Haut, die sich histologisch in erster Linie als inter- und intracelluläres Ödem äußern, spielen Quellungs- und Entquellungsvorgänge eine große Rolle. Da für deren Zustandekommen Störungen in der Calcium- bzw. Kaliumverteilung im Gewebe von ausschlaggebender Bedeutung sind, habe ich in Zusammenarbeit mit *Pakheiser* versucht, diese Veränderungen histochemisch nachzuweisen. Als brauchbare Methode erwies sich die von *MacCallum* im Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 5, 2. 1912 (für Kalium in der Modifikation von *Hamburger*, Biochem. Zeitschr. 71. 1915) angegebene. Chemisch verläuft der Calciumnachweis nach folgender Formel:

$$\mathrm{CaR} + \mathrm{H_2SO_4} = \mathit{CaSO_4} + \mathrm{H_2S}$$
$$\mathrm{CaSO_4} + \mathrm{Pb}\cdot(\mathrm{CH_3}\cdot\mathrm{COO})_2 = \mathit{PbSO_4} + \mathrm{Ca(CH_3}\cdot\mathrm{COO)_2}$$
$$\mathrm{PbSO_4} + \mathrm{(NH_4)_2S} = \mathit{PbS} + \mathrm{(NH_4)_2SO_4}.$$

Tatsächlich handelt es sich also bei dieser Untersuchung um den Nachweis eines Bleisulfidniederschlages, der jedoch bei einiger Übung am gleichen Objekt stets gleichmäßig ausfällt. Dies ist unbedingt erforderlich, da der Wert der Methode an und für sich ja sehr verschieden beurteilt wird, zumal die vielen mit diesem indirekten Nachweis zusammenhängenden Zwischenreaktionen eine gewisse Unsicherheit in die Deutung der Ergebnisse bringen. Jedenfalls besitzt die Methode bei einer ausreichenden Zahl vergleichender Untersuchungen den Wert von Äquivalentbildern, was für die hier vorliegenden Fragestellungen völlig ausreicht.

In der *normalen* Haut findet sich der Niederschlag als schwarzbraune Bröckel und Körner in erster Linie in der Cutis, etwas geringer im Papillarkörper, während die Epidermis meist völlig frei ist. Lediglich in der Umgebung der Ausführungsgänge der epithelialen Anhangsgebilde der Haut tritt ein Niederschlag auf, der in erster Linie an den Zellkern angelagert ist und nur äußerst gering in den Interstitien der Basalzellen liegt. Im Gegensatz dazu findet man bei *pathologischen* Veränderungen, als deren Beispiel hier das Ekzem gewählt sei, eine völlige Verschiebung in der Calciumverteilung, indem die epidermalen Ablagerungen jene in Papillarkörper und Cutis bei weitem überwiegen. Das Calcium folgt auf seinem Wege von der Cutis zur Epidermis den interepithelialen Spalträumen. Diese sind bei den nässenden Ekzemformen dichter, bei den trockenen weniger stark mit Bleisulfidniederschlägen angefüllt. Bei ersteren überwiegt die intercelluläre, bei letzteren daneben auch eine intracelluläre, dem Kern angelagerte Anhäufung. Bei den krustösen Formen tritt das Calcium in den Krusten in unregelmäßigen Klumpen auf ohne bestimmte topische Beziehungen zum Gewebe, während bei den squamösen Formen eine Anlagerung an den Kern vorherrscht. Den vorstehend geschilderten in mancher Hinsicht ähnliche Bilder kann man nun freilich auch bei einer Reihe anderer Hautveränderungen beobachten, wenn sich auch, wie dies z. B. die Psoriasis zeigt (vorwiegend intracelluläre Anlagerung, Zurücktreten der intercellulären) sicherlich bestimmte Abweichungen finden. Inwieweit diese jedoch endgültig als besondere Eigentümlichkeiten zu betrachten sind, bedarf weiterer Untersuchung.

Daß es sich bei der Verschiebung des Calciums in erster Linie um exsudative Vorgänge handelt, ist an der Untersuchung kurz mit Höhensonne belichteter Haut nachzuweisen. An diesen Stellen tritt nämlich eine deutliche Calciumverschiebung in den oberen Papillarkörper und die Epidermis auf, während die nicht bestrahlte Umgebung normal ist, vielleicht sogar in den oberen Abschnitten der Cutis eine Calciumverringerung zeigt.

Die Verschiebungen in der Kaliumverteilung sind in ihrer Deutung nicht so einfach, wie die des Calciums. Bisher läßt sich nur so viel sagen, daß das Kalium aus seinem gewöhnlichen Sitz in der Epidermis zum Teil in die entstehenden Krusten und Schuppen einwandert.

Bei der Beurteilung der Bedeutung derartiger Befunde muß man berücksichtigen, daß mit der *MacCallum*schen Methode das gesamte Calcium, sowohl das freie wie das gebundene, nachgewiesen wird. Trotzdem scheint eine gewisse Zurückhaltung bezüglich der physikalisch-chemischen Auswertung gegeben. Sicher tritt eine Verschiebung im Elektrolytsystem ein, deren Bedeutung für Störungen der normalen Hautfunktion bekannt ist. Sichergestellt ist ferner die Bedeutung des

Ionenantagonismus als Notwendigkeit der Fortdauer geregelter Gewebstätigkeit. Weniger sicher und vorläufig noch mehr Hypothese ist die Annahme einer Parallele im Antagonismus Kalium: Calcium zu Vagus: Sympathicus (*Zondeck*), wenn diese als Arbeitshypothese auch von Wert ist. Von allen diesen hier nur angedeuteten Fragestellungen abgesehen, sollen meine Mitteilungen als bescheidener Versuch gelten, die morphologisch-histologische Forschung aus der Statik des rein Deskriptiven in die Dynamik physikalisch-chemischer Betrachtungsweise hinüberzuleiten.

6. Herr **Hammer**-Stuttgart: **Über die Beziehungen der Impetigo zum Ekzem.**

Ich kann mich kurz fassen, da in allerletzter Zeit ein Aufsatz von *Török* (Budapest) erschienen ist, mit dessen Auffassung ich mich weitgehend einverstanden erklären kann, und dessen Ausführungen ich nicht viel zuzufügen habe. Ich muß auf dieselben verweisen.

Die Abgrenzung beider Krankheitsbegriffe hat von der ersten Aufstellung derselben an fast immer geschwankt, lange Zeit zugunsten der Erweiterung des Ekzembegriffes. In letzterer Zeit aber spricht man geradezu von einem Abbau des Ekzems. Auch bei mir ist die Diagnose des Ekzems immer seltener geworden. Ich sehe überall die Impetigo hindurch.

Von der ursächlichen Seite her ist man der Scheidung noch nicht näher gekommen. Man kann sagen um so weniger, je mehr man dies versucht hat. Es finden sich die gleichen Eitererreger bei beiden Krankheiten, die gleichen, die auch die normale Haut als unschuldige Schmarotzer besiedeln.

Mehr Aussicht bietet die Untersuchung der Bedingungen, unter welchen diese Erreger die Gewebe angreifen, sowie, welche Abwehrerscheinungen sie erregen.

Es läßt sich nicht bestreiten, daß sich hier in der letzten Zeit große Umwälzungen in den Auffassungen vollzogen haben. Mit den glatten, runden Krankheitsbegriffen, wie sie *Hebra* aufstellte, will es nicht mehr recht vorwärts gehen. Allenthalben stoßen wir wieder auf dieselben Staphylo- und Streptokokken und finden wir Übergänge zwischen säulenfest gegründeten Hautkrankheiten, wie Psoriasis und Lichen ruber, Psoriasis und Impetigo usw. Das kann in mancher Beziehung bedauert werden, besonders vom Lehrstandpunkte aus. Denn mit dem einfachen Auswendiglernen nach dem Schema des Lehrbuches geht es nicht mehr. Man muß mehr auf das Wesen der Krankheiten eingehen. Anderswo ist es ja kaum anders. Wie sind die Grundbegriffe von Physik

und Chemie zusammen- und ineinandergeflossen, und zwar zum Nutzen größerer Klarheit.

Besonders hat sich auch in den letzten Jahren eine Umwandlung der Anschauungen nach *der* Richtung vollzogen, daß die Erreger zwar ein wichtiges Glied in der Ursachenkette, aber nicht einmal das wesentlichste darstellen. Erst in allerletzter Zeit hat *Jadassohn* einen Ausspruch getan, der früher ganz unmöglich gewesen wäre: „Wir haben mehr und mehr gelernt, die klinische und histologische Bedeutung der Efflorescenzen in der Dermatologie nicht zu überschätzen. Die Haut kann wie die anderen Organe auch nur mit verhältnismäßig wenigen pathologischen Prozessen auf die sie angreifenden Noxen reagieren.“ Aber auch gegen die gleichen Erreger stehen der Haut verschiedene Reaktionsformen zur Verfügung, deren Inkrafttreten von mannigfachen Begleitumständen abhängig ist.

Viel bequemer war es natürlich, eine Hauptursache zu wählen und die anderen mitwirkenden Bedingungen dieser unterzuordnen. Aber wir sind damit nicht ausgekommen. Wir müssen uns zu dem viel schwierigeren Gedankengang zwingen, das Zusammenwirken mehrerer Ursachen zu erfassen, die je nach den verschiedenen Graden ihrer Wirkung durch zeitliche und örtliche Verschiedenheiten und fortwährend auch von den Abwehrmaßregeln des Körpers beeinflußt werden und so die große Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen bedingen. Diese wiederum nähern sich auch bei verschiedenen Erregern sehr bedeutend im anatomischen Bilde, so daß auch die Histologie in dieser Richtung nicht ausreichende Aufklärung bringt.

So sind wir auch bei den beiden in Frage stehenden Krankheitsformen in ausgesprochenen Fällen kaum je im Zweifel, was ein Ekzem und was eine Impetigo ist. Die Zwischen- und Übergangsformen sind aber bei weitem häufiger, und wir sehen uns dann gezwungen von Ekzema impetiginosum oder Impetigo eczematisata zu sprechen.

Wenn *Török* die durch chemische oder mechanische Ursachen erzeugte artifizielle Hautentzündung vollständig mit dem Ekzem vereinigt, kann ich dem nur zustimmen. Bei beiden sind von vornherein die gleichen Einwirkungen und Veranlassungen im Spiele. Mir scheint, daß bei den artifiziellen Hautentzündungen eine größere Hautempfindlichkeit mitspielt, so daß beim Wegfall der äußeren Ursache die Wiederherstellung ganz von selbst eintritt.

Beim Weiterwirken dieser krankmachenden Reize aber tritt auch beim artifiziellen Ekzem die Wirkung der überall gegenwärtigen Eitererreger hinzu, es wird zum impetiginisierten Ekzem. Aber auch hier tritt die Infektion mit Eitererregern durchaus zurück gegenüber den Reizursachen mechanischer oder chemischer Natur, auf Grund deren die Erreger erst zum Fußfassen kommen. Bei der Impetigo in ihren

verschiedenen Formen haben wir aber von vornherein eine deutliche Hautinfektion mit Streptokokken oder Staphylokokken, deren klinische Erscheinungsformen uns *Lewandowsky* zu unterscheiden gelehrt hat. Die Impetigo vulgaris ist ein Musterbeispiel dafür, wie eine Krankheit dann im späteren Verlauf die Empfänglichkeit und Reizbarkeit der Haut in stärkstem Maße erhöhen kann. Bei der Impetigo können auf der Höhe der Erkrankung leiseste Berührungen zu profuser Transsudation führen. Wir wissen, daß starke Hautreizung vermittels eines über das Rückenmark gehenden Reflexes in weitem Umkreis um die gereizte Stelle Hyperämie hervorrufen kann, die gewiß den auf der Höhe der Virulenz stehenden Erregern den Boden zum Haften bereit macht und die rasche Verbreitung durch Selbstansteckung erklärt. Merkwürdig ist aber, daß dabei gewissermaßen eine kritische Lösung eintritt, so daß von einem gewissen Punkte an diese Reizbarkeit fast plötzlich abnimmt oder aufhört, und die Impetigo auch an Stellen, die sie sich eben des Reizes halber wählt, wie z. B. dem Gesäß, rasch und glatt zur Ausheilung kommt.

Es tritt also bei der Impetigo gleichzeitig eine Immunisierung gegen die Reize, wie gegen die Erreger in Kraft, ein Unempfindlichwerden, das dem Ekzem geradezu fehlt. Von einem gewissen Punkte an steigern sich die Umstände nicht mehr ins Ungünstige, sondern ins Günstige: Die Impetigo heilt von selbst.

Wenn aber stetig weiterwirkende Reize diesen Selbstheilungsprozeß stören, dann haben wir das chronische Ekzem, bei dem die Erreger auf das Fortwirken der Reize, in erster Linie des Kratzens, eingestellt sind. Das chronische Ekzem heilt, wenn das Jucken zum Verschwinden gebracht oder gedämpft wird und das Kratzen aufhört.

Während also bei der Impetigo die Eiterinfektion wohl unter Zuhilfenahme bestimmter Hautreize zustande kommt — ich glaube, daß dabei auch der Lichtreiz eine Rolle spielt —, entsteht das Ekzem als artifizielle Hautentzündung von vornherein unter der Wirkung einer chemischen oder mechanischen Ursache, zu der dann noch die Eiter infektion hinzukommen kann. Mit Fortfall der ersten Reizursache kann das akute Ekzem oder die akute Dermatitis glatt abheilen. Unabhängig von dieser ersten Reizursache wird sie durch den durch das Ekzem selbst erzeugten Juckreiz. Bei dem vollständig auf den Juckreiz gegründeten chronischen Ekzem wird der Circulus vitiosus durch das Kratzen geschlossen, das zu Gewebsveränderungen Anlaß gibt, die selbst wieder Jucken erzeugen. Und so werden durch das Kratzen den Eitererregern wieder neue Angriffsmöglichkeiten geboten. Diese sich immer wieder selbst erzeugende Reizbarkeit ist ja beim Nervensystem keine unbekannte Erscheinung. Ich erinnere z. B. nur an gewisse Muskelkrämpfe.

Wir haben gegenwärtig auf der Abteilung 2 ganz gleichartige Fälle von Erythema bullosum, die sowohl Anklänge an Pemphigus, Epidermolysis traumatica sowie ganz besonders auch Impetigo zeigen. Dieselben zeichnen sich auf der Höhe der Erkrankung durch eine ganz auffällige Überempfindlichkeit der Haut, sowohl gegen Berührung wie gegen Hitze und Kälte aus, so daß man sich des Gedankens nicht erwehren kann, daß diese Überempfindlichkeit mit der Hartnäckigkeit des Leidens im inneren Zusammenhang steht und immer wieder die Bedingungen zur Selbstinfektion liefert. Gleichzeitig mit Schutz vor äußerer Reizung und langsamer planmäßiger Kräftigung und Abhärtung der Haut macht auch die Heilung der Krankheit regelmäßige Fortschritte. — Ich möchte aber durchaus nicht behaupten, daß das artifizielle Ekzem immer das Primäre sei. Im Gegenteil. Mir scheint fast der häufigere Fall der zu sein, daß bei der Impetigo z. B. infolge von Krustenbildung, Kleiderreizung, Verband usw. Jucken hinzukommt und nun die bei der Impetigo so stark ausgesprochene Selbstimmunisierung gestört wird. Die gewebsreizenden Wirkungen des Kratzens erzeugen dann erst das eigentliche Ekzem: Es verschwinden die einzelnen, regelmäßigen, schärfer abgegrenzten, aneinandergereihten oder zusammengeflossenen Herde mit serpiginösem Wachstum, und die unregelmäßigen flächenhaften Erscheinungsformen des Ekzems treten in den Vordergrund in demselben Maße, wie sich ja auch das Kratzen nicht streng an die Herde zu halten pflegt. Das Ekzem ist, wie *Besnier* sagt, „amorph“. Der ursprüngliche oder der Hauptcharakter der Erkrankung pflegt bei den Rückfällen hervorzutreten. Auch in Fällen, die wohl immer uneingeschränkt als Ekzeme bezeichnet werden, pflegen die Rückfälle als kleinere oder größere mehr oder weniger rasch vereiternde Blasenbildungen in Einzelherden aufzutreten, die dann allerdings, wie man bei den unendlich hartnäckigen Kinderekzemen beobachten kann, durch das zügellose Kratzen auch bald wieder den für das Ekzem bezeichnenden unregelmäßig flächenhaften Charakter anzunehmen pflegen.

Es gibt aber auch chronische und sich nicht minder der Ausheilung widersetzende Formen der Impetigo, die vollständig die Erscheinungsweise der akuten Impetigo mit serpiginöser Ausbreitung usw. einhalten, und die man unmöglich als Ekzem bezeichnen kann. Ich habe diese chronischen Formen der Impetigo nur von *Sabouraud* erwähnt gefunden.

Für gewöhnlich aber verketten und verpflechten sich, wie *Török* treffend hervorhebt, zumeist die pyogene Epidermisinfektion und die artifizielle Hautentzündung so innig miteinander, daß es schwer ist zu bestimmen, welcher Teil der ausschlaggebende ist.

Die gruppierten kleinblasigen Vesiculosen, der Cheiropompholyx, die Dyshidrosis rechnet man wohl allgemein nicht mehr zum Ekzem. Ob man sie glatt zur Impetigo rechnen kann, ist mir zweifelhaft, obwohl

sicher auch bei typischer Impetigo vulgaris solche kleinblasigen Formen vorkommen. Doch haben diese Erkrankungen ihren besonderen Charakter, die Neigung zur Selbstheilung ist bei ihnen sehr wenig ausgesprochen. Sie zeichnen sich im Gegenteil durch große Hartnäckigkeit gegen Heilbestrebungen und ihre Rezidivfähigkeit aus. Teils sind sie mit Jucken verbunden, zum Teil aber auch nicht.

Durch mechanische Reize nehmen aber auch die Vesiculosen mehr und mehr Ekzemcharakter an.

Auch das Ekzema anale kann ganz gut als eine durch die Verhältnisse der Örtlichkeit und durch Kratzen in besonderen Reizzustand versetzte Impetigo angesehen werden, bei der die Feuchtigkeit und Wärme zusammen mit der mechanischen Wirkung des Sphincters und der Reizung durch Reibung und Kratzen Erweichung, Quellung und Verdickung des Epithels sowie Rißbildung, also ekzematöse Zustände herbeiführen. Die eingelagerten, gequollenen, sagoähnlichen Blasen sind dann als Impetigoblasen aufzufassen, die sich durch die angegebenen mechanischen und chemischen Einwirkungen sehr leicht in Risse umwandeln.

Bei der Impetigo entspricht der stärker ausgesprochenen Übertragbarkeit und der damit in Verbindung stehenden Selbstimmunisierung auch der sich selbst begrenzende Verlauf und die deutliche Selbstheilbarkeit. Die Ansteckungsfähigkeit beim Ekzem äußert sich deutlich eigentlich nur durch die Verbreitbarkeit am eigenen Körper des Erkrankten.

Bei fast jedem, auch dem kleinsten umschriebenen Ekzem kommt einmal die Stunde, wo es sich auf den übrigen Körper ausbreitet. Deutlich steht das Ekzem unter der Beeinflussung durch die subjektive Widerstandsfähigkeit dem Juckreiz gegenüber. Sie ist auch bestimmend für die Umwandlung der Impetigo in Ekzem. Man weiß ja, wie sich der Juckreiz bei nervösen Menschen zu förmlichen Paroxysmen, zu einer Psychose steigern kann. Wir kennen die Verschiedenheiten im Verlauf der Dermatosen beim kleinen Kind je nach ihrer psychischen Reaktion. Beim Ekzem geht die Reaktion mehr auf Gewebsproduktion zur Einhüllung und Einschließung der Erreger, während bei der Impetigo die Eiterkokken auf der Höhe ihrer Virulenz stehen und dadurch rasche Ausstoßung der reichlich vorhandenen Erreger bewirken.

Es scheint, daß bei der eitrigen Hautinfektion oft die Streptokokken den Angriff eröffnen und dann durch die Staphylokokken abgelöst werden, und insofern ist die Spezifität der Streptokokken nicht vollständig, als sie vielleicht gar nicht über das ganze Bestehen der Krankheit von Anfang bis zu Ende als pathogene Ursache in Wirksamkeit sind.

Bei der Beobachtung der Rindenerkrankungen bei Obstbäumen sehen wir ganz Ähnliches. Hier beginnt der Prozeß an einer durch Ver-

letzung oder Frost beschädigten Stelle, die auch unter dem Einfluß stagnierender Feuchtigkeit steht, offenbar mit einem bakteriellen Prozeß, und wir sehen, wie dann die Cambiumschicht immer stärker für das Eindringen neuer Erreger geeignet gemacht wird, bis zuletzt in den weiten Unterhöhlungen der Rinde und dem zerfallenden Holzgewebe sich auch tierische Schmarotzer, Asseln usw. festsetzen und so allmählich den ganzen Baum zum Absterben bringen. Auch bei rascher verlaufenden Prozessen, wie bei Umwandlung der Molken in Käse, hören wir, daß 23 verschiedene Mikroorganismen, die für die einzelnen Stufen bezeichnend sind, diese Umwandlung bewirken. Im lebenden Körper kommt dann natürlich als die äußere Erscheinung bestimmend die biologische Reaktion hinzu, die wiederum von mancherlei körperlichen Zuständen und äußeren Mitwirkungen abhängig ist.

Der Juckreiz und das Kratzen sind es nun in der Hauptsache, die die Impetigo und das Ekzem trotz allem Zusammenwirkens grundsätzlich voneinander scheiden, denn sie sind es, die es dem Ekzem ermöglichen, sich ins Unbegrenzte chronisch fortzuspinnen und sich aus den kleinsten Resten immer wieder zu erneuern. Eine Selbstheilung tritt nur bei vollständiger Ruhigstellung unter Aufhebung des Juckreizes und Unterlassung des Kratzens ein. Bei der Impetigo, die auf dem Höhestadium fast ebenso reizbar ist als das Ekzem, tritt aber eine ganz ausgesprochene Selbstimmunisierung ein, unter deren Einfluß sich meist die Empfindlichkeit der Haut rasch vermindert und verliert. Wird dieser Selbstheilungsprozeß gestört, dann geht auch die Impetigo in ein chronisches Stadium über, behält aber meist nicht den Impetigocharakter, sondern wandelt sich in das chronische Ekzem um.

Die Erreger der Impetigo erschöpfen sich offenbar in ihrer Lebenskraft viel rascher als die des Ekzems, und ich bin mit *Unna* ganz der Meinung, daß der Ekzematiker nicht eine angeborene Veranlagung, eine Überempfindlichkeit seiner Hautgewebe mit sich führt, die bei ihm immer wieder frische Erkrankungen zustandekommen lassen, sondern auch ich glaube, daß der Ekzematismus darin besteht, daß, wenn einmal ein Ekzem erworben worden ist, dieses sehr schwer vollständig zur Ausheilung kommt, vielmehr in geringen, unscheinbaren Resten fortbesteht, die auf den entsprechenden Reiz lauern und so die Rückfälle herbeiführen.

---

7. Herr **Ehrmann**-Wien: **Über die Neurodermitis, Histologie und Klinik.**

Ich bin immer in Verlegenheit, wie ich die Dermatose bezeichnen soll, über die ich hier sprechen will. Wenn ich die Bezeichnung Neurodermitis wähle, so geschieht es, weil sie am wenigsten für die Morphologie

voraussetzt. Es handelt sich um eine *mehrphasige* Erkrankung, deren Phasen verschiedene Morphen annehmen, bald die einer ekzematoiden Dermatitis, „Ekzema nummulare", des kleinflächenförmigen Ekzems mit gerötetem evtl. leicht schuppendem Grund und mit punktförmigen, nässenden oder ebensolchen Krüstchen bedeckten, punktförmigen Herden, oder die Form abgeschliffener, mehr oder weniger dicht sitzender, glitzernder Knötchen und Felderchen, den Lichen simplex chronicus Vidal. Dann bei inveterierten Formen die flach- oder grobverruköse Form, die hypertrophische Knotenform mit ihren verschiedenen Übergängen, die alle meist persistent sind.

Die letzte und beste histologische Darstellung verdanken wir Kollegen *Alexander*. Ich kann sie für die von ihm untersuchten Formen bis in die Einzelheiten voll bestätigen, möchte nur weitere Einzelheiten, Ergänzungen und andere Phasen besprechen sowie ihre Bedeutung für die Klinik und für die ätiologische Auffassung. Zuerst möchte ich auf jene Formen eingehen, die *Alexander* weniger untergekommen zu sein scheinen, die aber die frühesten sind. Es sind dies erythematöse, mehr oder weniger erhabene, einem Erythema urticatum oft sehr ähnliche Formen, die neben älteren vorkommen können, in wenigen Tagen sich abflachen und einer umschriebenen Schuppung oder Ekzematisation Platz machen. Im Gesicht besonders wechseln sie mit schuppenden, rissigen und punktförmig nässenden Phasen ab, neben gleichzeitig vorhandener typischer Lichenifikation an anderen Stellen. In der *erythematösen* Phase zeigt sich die Epidermis leicht akanthotisch mit vielen Mitosen, mit erweiterten interspinalen Räumen, aber vorläufig ohne Höhlenbildung, ohne Spongiose, ohne Parakeratose. Die Hauptveränderungen sind in der Cutis. Ein umschriebenes, ziemlich mächtiges *Lymphocyteninfiltrat* mit bald wenigen, bald sehr reichlichen *Plasmazellen* um die Gefäße, das in einem schwammigen Gerüste von vergrößerten Fibroblasten liegt. An anderen Stellen sind die feinsten kollagenen Fasern der Cutis ohne Höhlenbildung auseinandergedrängt, gelockert, um ein Lymphgefäß angeordnet; nach außen ist das Ödem von einem Infiltrat begrenzt. Schon nach wenigen Tagen können sich die erhabenen Plaques abflachen, es tritt Schuppung ein, punktförmiges Nässen, punktförmige Krüstchen, durch kleine, parakeratotische Schilder dargestellt, welche die schwammigen Epidermisherde abdecken. Man findet aber auch solche, wo die Parakeratose nicht deutlich vorhanden ist, sondern die Höhlen sind nach oben von einem gelblichen, mit Blutfarbstoff imbibierten eingetrockneten Krüstchen bedeckt. An anderen Stellen ist die Röte eine sehr flache und flüchtige, dafür ist auf dieser erythematösen Fläche eine Gruppe von Knötchen und glitzernden Pünktchen, was *Alexander* als das früheste Stadium beschrieb. Die Unterschiede sind hier mehr qualitativer Art. Bei den flachen, knötchen-

bedeckten Form ist das Infiltrat nur geringer, aber gleichmäßig über die Fläche verbreitet, stärker an den Stellen der Knötchen. In beiden Formen spielt schließlich die Spongiose und die parakeratotischen Schüppchen und die nässenden Grübchen eine gewisse Rolle.

Das Epidermisödem reicht bis an die Oberfläche, ist extracellulär und intracellulär. Das extracelluläre Ödem zeigt sich in einer Erweiterung der intraspinalen Bahnen, während das intracelluläre Ödem zweierlei Ursprungs ist. Es entwickelt zunächst in den Zellen des Stratum spinosum einen Zustand, den ich seinerzeit in ähnlicher Weise beim breiten Kondylom gefunden habe als Hemichromasie der Zellen, bei welchem mit basischen Farbstoffen sich nur der untere Teil färbt, der obere Teil aber ungefärbt bleibt. Bei Darstellung der Epithelfaserung sieht man nun, wie die Epithelfasern im unteren Teil zusammenlaufen, oben aber auseinandergedrängt sind, wie dann die Faserzeichnung sich verwischt; dann entstehen in diesem letzteren Teil Höhlen. Die Höhlen öffnen sich in die Intercellularräume, das extracelluläre und intracelluläre Ödem fließt ineinander.

In der *lichenifizierten* Phase tritt das Infiltrat in der Cutis zurück, die Höhlenbildung in der Epidermis ist abortiv, sie erreicht nicht die Oberfläche. Es überwiegt die Hyperkeratose, an einzelnen Stellen bleibt das Epidermisödem vorhanden, und es bedeckt sich mit parakeratotischen Schüppchen. Dagegen tritt, was sehr wichtig ist, *das Ödem der Cutis bei Zurücktreten des perivasculären Infiltrates wesentlich stärker hervor*, besonders um die Gefäße. Das perivasculäre Ödem ist so mächtig, daß die Gefäße oft *durch förmliche Seen*, wie durch Wasser laufende Rohre hindurchziehen. Zuweilen tritt reichliche Lückenbildung in der Cutis auf, die sich mit den intraepidermalen Lymphseen in Verbindung setzt. Die perivasculären Ödeme bleiben merkwürdigerweise auch noch erhalten, wenn die Neurodermitis eine dauernde Form angenommen hat, wenn sie in die derbe, verruköse oder hypertrophische, nodöse Form übergeht.

Auf dem Übergange von der Lichenifikation zur Verrukosität haben sich die Felder der Haut erhöht; sie sind schärfer umschrieben, meist ist die Haut pigmentiert, zuweilen aber auch entfärbt, besonders in der Mitte der Herde, wobei das Pigment, auch das Dopapigment, fehlt. In dieser Übergangsform tritt ein interessanter Befund auf. Das Stratum granulosum und die unmittelbar darunter liegende Schicht des Stratum spinosum zeigt die Entwicklung des perinucleären Ödems oder der cavitären Alteration der französischen Autoren, die man wohl auch anderswo antrifft, aber nicht in ihrer Entwicklung zu sehen bekommt. Während die unteren Epidermiszellen ihre Faserstruktur unverändert zeigen, bieten die Zellen des Stratum granulosum und der unmittelbar angrenzenden Schicht der Stachelzellen einen schönen, wabigen Bau

mit oft wandständigen, wie ein Kranz die Zellkontur nach innen bekleidenden kleinen Waben, die in eine zentrale Höhle ausmünden, in welcher der Kern liegt. Andere Zellen zeigen einen die ganze Zelle einnehmenden wabigen Bau mit einem Kern, der direkt einer Wabenscheidewand anliegt. Nur die alleräußerste Zelloberfläche, der Zellsaum, dieser Wabenzellen, zeigt noch die Epithelfaserung; die interspinalen Räume werden in dem Maße enger, als die Zelle sich mit flüssigkeithaltigen Räumen erfüllt. Wir haben hier ein Beispiel der Zellquellung, die nicht mehr mit Parakeratose einhergeht. Diese Quellung ist um so merkwürdiger, als in der Cutis das Infiltrat nahezu gänzlich geschwunden ist, nur in wenigen Schnitten trifft man noch einen vereinzelten, umschriebenen Lymphocytenherd. Der Papillarkörper wird hypertrophisch, die kollagenen Bündel nehmen zu, doch um die Follikel und Gefäße ist eine Schicht lockeren ödematösen Gewebes. Eine interessante Veränderung zeigt sich an den Haarscheiden des verrukösen Stadiums. Die Haarscheide zeigt ein System von mit schleimiger Masse gefüllten, dicht gedrängten Höhlen, die sich mit Methylenblau violett färben und dadurch als Mucin kundgeben. Die solche Höhlen begrenzenden Zellen der äußeren Haarscheide erscheinen komprimiert. Diesem Befund kommt seine Bedeutung aus folgendem Grunde zu. In den völlig ausgebildeten verrukösen Bildungen und inveterierten Plaques fehlen die Haare meistens, höchstwahrscheinlich infolge dieser Degeneration. Bei alten Fällen von Neurodermitis des Gesichts, der Achselhöhle, des Kopfes, des Genitales fehlen die Haare auch noch aus einem anderen Grund, nämlich wegen der durch Kratzen erzeugten eitrigen Follikulitiden, und es ist möglich, daß diese mucinöse Veränderung der äußeren Haarscheide die Ansiedlung der Eiterkokken begünstigt.

Welches sind nun die ätiologischen Momente der Neurodermitis? Nach meiner klinischen Erfahrung, die sich jetzt auf drei Jahrzehnte erstreckt und sich auf Hunderte von Fällen stützt, findet man folgende Störungen bei Neurodermitiskranken: Störungen des Chemismus im Verdauungsvorgange oder der Darmmotilität oder Störungen der mit innerer Sekretion begabten Drüsen. Thyreoidea, Ovarium und bei Fällen mit Pigmentanomalien auch vitiligoähnlicher Depigmentierungen kann man auch die Störung der Nebennierenfunktion vermuten. Also es handelt sich um einen atypischen Abbau der Eiweißkörper und deren toxische Wirkung oder um einen Überschuß von Hormon oder Ausfall desselben. Häufig kombiniert sich Störung der Schilddrüsenfunktion mit der des Pankreas. In den Fällen, wo kein besonderer Grund vorhanden ist, wo keine senile Hautatrophie oder Ichthyose sich findet, die jeder Quellung, jedem Ödem entgegenwirkt, findet sich ein deutlicher Dermographismus, *Urticaria factitia*, zuweilen auch *spontane Urticaria* und selbst ein *urticarielles*, *serpiginöses Erythem*, das in die

annuläre Form der Neurodermitis übergeht. Die histologischen Untersuchungen zeigen in Übereinstimmung mit diesem Umstande eine Störung im Flüssigkeitsaustausch des Hautgewebes mit Austritt von Flüssigkeit in die perivasculären Räume und in die Epidermis. Der Zustand, welchen der wabenförmige Bau des Stratum granulosum bei der leicht verrukösen Form darstellt, ist der typische der gequollenen Zellen. Das Fehlen der Epithelfaserung, des vielfächerigen, mit Flüssigkeit gefüllten Inneren der Zelle entspricht der Erweiterung der kleinsten Flüssigkeitsräume, die wir im Protoplasma der Zelle annehmen müssen. Die Störung in der Flüssigkeitsverteilung ist zunächst in Form einer Bereitschaft vorhanden, die durch äußere Einflüsse ausgelöst werden kann, durch Reibung seitens der Kleider usw., durch Lichtwirkung und auch durch chemische Agenzien. Über Fälle von Lichtwirkung habe ich bereits in meinen früheren Arbeiten berichtet, seither habe ich eine Reihe von Fällen beobachtet, bei welchen die Neurodermitis nach jeder nicht einmal sehr intensiven Sonnenbelichtung rezidiviert. Sie sehen eine Reihe von Abbildungen einer typischen Neurodermitis des Gesichts und Lichenifikation, die genau dem Halsausschnitt entspricht.

Die bisherige Fragestellung lautete folgendermaßen: Ist zuerst das Jucken oder die Neurodermitis vorhanden? Sie ist eine offenbar unrichtige, sie sollte zuerst lauten: Woher stammt das Jucken? Meistens finden wir schon eine gewisse Durchfeuchtung des Gewebes um die Gefäße, ehe noch eine Neurodermitis manifest ist, eine Durchfeuchtung, die auf äußere Einflüsse sich steigert und in der Urticaria factitia kundgibt. Diese Durchfeuchtung, die großen zeitlichen Schwankungen unterliegt, bewirkt durch ihren Einfluß auf die Nervenendigung den Pruritus essentialis, der häufig der Neurodermitis vorausgeht. Vielleicht haben wir es auch mit einer Wirkung auf die Nervenenden in den Gefäßen zu tun. Diese zeigen oft eine Schwellung der Endothelzellen. Die Wirkung der toxischen Eiweißkörper nimmt zuweilen die Form einer richtigen Anaphylaxie mit Anfällen von Asthma an —, die nicht zu verwechseln sind mit den häufigeren, durch Hochstand des Zwerchfells bei dem sehr häufigen Meteorismus, bei spastischer Atonie, Kolitis usw. bedingten Atembeschwerden.. Wie bei echter Anaphylaxie durch Eiweißkörper wirkt hier die Noxe auf die glatte Muskulatur der Bronchien, sie wirkt aber auch auf die glatte Muskulatur der Gefäße. Der Angriffspunkt kann aber auch der Sympathicus sein, vom Darm aus der Plexus coeliacus oder vom zirkulierenden Blute aus die zentralen Ursprünge des Sympathicus auf dem Wege über die Vertebralganglienkette. Dafür spricht der Umstand, daß in manchen Fällen zugleich mit den Erscheinungen der Neurodermitis und Störungen von seiten des Pankreas Hypersekretion des Speichels verbunden ist, die bekanntlich vom

Sympathicus abhängt. Ebenso spricht dafür die Hypersekretion des Schweißes auf Händen und Füßen bei gleichzeitig vorhandener Struma. Diese komplizierten Fragen bilden den Gegenstand von Untersuchungen, mit denen wir weiter beschäftigt sind, vielleicht ist es mir vergönnt, am nächsten Kongreß darüber weiter zu berichten.

---

8. Herr **Luithlen**-Wien: **Ätiologische Therapie des Ekzems.**

Meine Herren! Meine Ausführungen können sich an das Referat Prof. *Bloch* anschließen, dem ich zum großen Teile zustimme. Ich halte die Erkenntnis, daß in vielen Fällen die abnorme Reaktion der Haut, die sich im Ekzeme äußert, auf einen wohl charakterisierten Vorgang, auf eine Überempfindlichkeit zurückgeführt werden muß, für einen großen Fortschritt. Ich habe meine Ansicht in dieser Frage schon einmal in dem Artikel „Ernährung und Haut" im Zentralbl. f. Dermatol. dargelegt. Ich betone, „*in vielen Fällen*", denn wenn ich auch für diese die Ansicht für richtig halte, muß ich doch einer Verallgemeinerung der Annahme, Ekzem sei ein anaphylaktischer Vorgang, widersprechen. Nur ein Teil der akuten Ekzeme findet ungezwungen auf diese Art eine Erklärung, nur jene, bei denen *bestimmte* Schädlichkeiten den Ausbruch bedingen. Alle jene vielen klinischen Bilder, bei denen die verschiedensten auslösenden Momente in Betracht kommen wie auch die chronischen Formen lassen sich durch Sensibilisierung, durch Antigen-Antikörperwirkung auch bei weitester Fassung dieses Begriffes nicht erklären. Ich glaube auch, daß das Ekzem auf chemische Vorgänge — auch der anaphylaktische ist ein solcher — zurückgeführt werden muß. Ich will aber den Begriff weiter fassen. Experimentelle und klinische Untersuchungen haben mir ergeben, daß die Entzündungsbereitschaft der Haut und ihre Reaktion gegen äußere Einflüsse von ihrer chemischen Zusammensetzung bestimmt werden. Sie erwiesen die Abhängigkeit der Lebensäußerungen des Gewebes von seinem Chemismus. Scheinbar ganz verschiedene Prozesse können zu einem ähnlichen oder auch gleichen Bilde auf der Haut führen, indem sie die Entzündungsbereitschaft des Gewebes steigern. Stets bestehen dabei chemische Vorgänge. In einer Reihe von Fällen kommt es zu Verschiebungen einzelner Stoffe, deren richtiges Verhältnis zueinander für die Lebenstätigkeit notwendig ist, wie ich es für den Mineralstoffwechsel erwiesen habe. In anderen Fällen bestehen chemische Veränderungen in der Zelle, wodurch diese bei Zufuhr einer bestimmten Substanz mit einem heftigen Reize antwortet (Überempfindlichkeit, Anaphylaxie), oder es fehlen Stoffe, die für den Ablauf normaler biologischer Prozesse unerläßlich sind.

Viele Fragen bedürfen freilich noch der Klärung. Bei den Vorgängen der inneren Sekretion wissen wir noch wenig über die feineren Änderungen in der Zelle und müssen uns auf die Feststellung beschränken, daß bestimmte Stoffe, die von eigenen Organen geliefert werden, für Entwicklung und Leben notwendig sind. Etwas einfacher liegen die Verhältnisse bei den regressiven Erscheinungen des Organismus. Meine Untersuchungen und Beobachtungen ergeben, daß Verschiebungen in der Zusammensetzung des Gewebes zuungunsten der Kieselsäure den Ablauf normaler biologischer Prozesse hindern. Man erhält den Eindruck, daß das Fehlen mancher Stoffe, auch der Kieselsäure, einer Avitaminose an die Seite zu stellen ist, da nach Zufuhr der Substanz in den Organismus sich die verschiedensten Erscheinungen der Haut und auch anderer Organe bessern oder schwinden.

Ich bin also der Ansicht, daß die abnorme Reaktion, die zum klinischen Bilde der Ekzeme führt, auf Veränderungen im Chemismus des Gewebes zurückzuführen ist. In einem Teile der Fälle kommt es zu Gleichgewichtsstörungen im Mineralstoffwechsel, wodurch eine erhöhte Entzündungsbereitschaft bedingt wird. In anderen besteht eine Sensibilisierung des Gewebes, worauf bei Zufuhr einer bestimmten Substanz der entzündliche Vorgang erscheint. Bei anderen Fällen endlich fehlen Stoffe, deren Vorhandensein für den Ablauf normaler Lebensvorgänge unentbehrlich ist. Stets aber wird die Lebensäußerung des Gewebes von seiner chemischen Zusammensetzung und den sich darin abspielenden Vorgängen bestimmt. Diese werden, wie meine Arbeiten ergeben haben, durch den allgemeinen Stoffwechsel beeinflußt, so daß die Haut der Spiegel für alle Vorgänge ist, die sich im Inneren des Organismus abspielen. Für die Therapie ergibt sich aus diesen Befunden, daß wir durch Aufdeckung der ursächlichen Veränderung im Stoffwechsel Aussicht erhalten, die Disposition zur Erkrankung erfolgreich zu bekämpfen.

---

9. Herr **Pokorny**-Prag: **Neurodermitis rubra.**

Sie alle kennen die Veränderungen der Haut, welche der variköse Symptomenkomplex nach sich zieht, und die sich einerseits ausdrücken in der Lichenifikation über dem Varixknoten, auf dem Wege über die Form der Stauungsdermatose, die dem trockenen Ekzem analog ist und bei stärkerer Ekzematisation sich andererseits als nässendes Ekzem und bei vollkommener Ernährungsstörung der Haut als Ulcus cruris varicosum dokumentiert. In der Mitte zwischen Lichenifikation und Neurodermitis einerseits und dem irritablen, nässenden Ekzem andererseits liegt eine Form des Stauungskomplexes, die nach unserer Ansicht

eine prägnante Heraushebung ermöglicht und auch bedarf. Darüber möchte ich Ihnen nun berichten.

Infolge Mangels an Zeit bin ich gezwungen in Schlagworten die markanten Eigenschaften der zu schildernden Dermatose zu skizzieren:

Als *Träger dieser Erkrankung* sind in gleicher Weise Männer wie Frauen beteiligt.

Das *Alter der Patienten* schwankt in weitesten Grenzen (vom 17. bis 70. Lebensjahr), meist liegt der Beginn der Erkrankung jedoch im dritten oder vierten Dezennium.

Die Lokalisation ist meistens der Unterschenkel, ihrem Wesen als Stauungsdermatose entsprechend, kann jedoch atypisch am Oberschenkel oder Oberarm vorkommen.

Die Haut der Patienten, besonders an den unteren Extremitäten, ist bei den jüngeren Individuen, selbst bei Männern, außerordentlich zart, bei den älteren Individuen verdünnt, leicht faltbar, die Hornschicht schuppt oft kleienförmig oder in kleinsten bis linsengroßen Blättchen ab. Dieses Milieu, in dem die Erkrankung liegt, ist wesentlich, da wir wissen, daß die jeweilige Hautbeschaffenheit ein maßgebender Faktor in der Prägung des klinischen Bildes ist.

Die Dermatose selbst befindet sich meist an der vorderen oder lateralen Fläche der Unterschenkel. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann sie sich auch auf die Hinterfläche der Wade hinüberziehen, in seltenen Fällen auch dort beginnen.

Der Beginn dokumentiert sich als zirka stecknadelkopfgroßes follikuläres Stippchen von düster braunroter Farbe, geringer Prominenz, umgeben von einem zarten erythematösen Halo. Durch peripheres Fortschreiten erlangt die Efflorescenz die Größe eines Hellers. Gelegentlich einer stärkeren Juckattacke und konsekutiven stärkeren Scheuerns (niemals Kratzen! denn so hochgradig war das Jucken in keinem der beobachteten Fälle) beginnt die Progredienz des Prozesses.

Ist das Stippchen linsengroß geworden, so bedeckt sich der fleischfarbene Herd mit einer psoriasiformen, glänzenden, weißlichen oder gelblichen Schuppe, sitzt meist über oder in nächster Nähe eines Varixknotens.

Auf dem Wege über eine zirka kinderhandtellergroße Scheibe mit gleichem klinischen Aussehen, wie oben beschrieben, gelangen wir allmählich zum voll ausgebildeten Krankheitsbilde.

Zentral, also am Ausgangspunkte dieses Plaques, bemerken wir *Ausheilung*, die Stelle ist meist schwach pigmentiert, das Relief deutlich, schwerer faltbar als die normale, wie beschrieben, leicht atrophische Haut und glänzt matt. Der Rand der Scheibe ist in einzelne, nierenförmige, infiltrierte Herde zerfallen. Diese Herde schreiten nun, ihrer Querachse entsprechend, peripher fort, bedingen dadurch eine ser-

piginöse Begrenzung der ganzen Dermatose und konfluieren durch Ausdehnung in ihrer Längsachse mit den anderen analogen Herden, wodurch das typische voll ausgebildete Krankheitsbild vollendet wird.

Ich möchte nun auf eine weitere Eigentümlichkeit hinweisen, die das Krankheitsbild charakterisiert. Der progrediente neurodermitische Saum kann nun 1—2 cm betragen und hufeisenförmig, aber mit serpiginöser Begrenzung, das abgeheilte Areal umschließen. *In der Mitte wölbt sich der Varixknoten vor, von dem die Dermatose ausgegangen und der nun scheinbar, trotzdem die Dermatose durch ihn bedingt wurde, gar keinen Einfluß auf die weitere Entwicklung der Krankheit zu besitzen scheint.* Dies ist wesentlich, denn wir kommen zu der Erkenntnis, daß wir es mit einer Dermatose zu tun haben, die, durch den varikösen Symptomenkomplex bedingt, nun selbständig geworden ist. Ein Umstand, der evtl. durch weitere konstitutionelle Momente erklärt werden kann.

Der Fortgang der Erkrankung ist der, daß das serpiginöse Band, in seiner Farbe, Schuppung usw. sich stets gleichbleibend, auf Grund des erythematösen Randes allmählich fortschreitet, eine immer größer werdende leicht pigmentierte Zone der zentralen Abheilung hinter sich läßt. Wenn unbeeinflußt durch therapeutische Maßnahmen, erstreckt sich die Dauer über viele Jahre (unser ältester Patient trägt die Erkrankung 22 Jahre), wobei *eine befallen gewesene Hautpartie niemals wieder erkrankt.*

An dieser Stelle möchte ich darauf hinweisen, daß in diesem Varix der Anfang der Ätiologie der Erkrankung liegt, und daß die Ursache des Juckens wohl in der Spannung der Haut, die der Varix verursacht, zu suchen ist.

Wollen wir nun die klinischen Merkmale der Affektion auflösen, so müssen wir die parakeratotische Schuppe, die oft der Psoriasisschuppe vollkommen gleicht (nur ist sie meist lockerer in ihrer Schichtung), als Endprodukt der Lichenifikation der an und für sich zur keratotischen Diathese neigenden Haut auffassen. Die fleischrote Farbe ist bedingt durch den relativ großen Gehalt an jungen und zum Teil dilatierten Gefäßen. Vereinzelt finden sich petechiale Blutungen. Diese Blutungen als auch die sich bildende Pigmentation bei Lichenifikation sind als ursächliche Momente der Braunverfärbung der abgeheilten Stellen anzusehen.

Lösen wir die Schuppe ab, so sehen wir das Relief vergröbert, matt glänzend, aber niemals Bläschen, kurz, das Bild der Lichenifikation bzw. der Neurodermitis.

Als außerordentlich bemerkenswertes Moment, das unsere Erkrankung, wie ich bereits erwähnt habe, in die Mitte zwischen die Ekzeme und Neurodermitiden stellt, möchte ich den Umstand ansehen, daß

bei künstlicher Änderung des pathogenetischen Ablaufes, d. h. z. B. bei Salbenreizung oder unter Salicylpflaster zuerst an dem erythematösen Rande, später auch in der Mitte der Lichenifikation kleinste intraepitheliale Bläschen auftreten können, und daß bei fortschreitender Reizung und Mortifikation der Hornschicht selbst profuses Nässen auftreten kann.

Fast alle Hautkrankheiten, welche mit starker Vascularisation einhergehen, zeigen irgendein konstitutionelles Moment, das diese starke Gefäßneubildung bedingt. Ein Patient litt an Diabetes mellitus, der 70jährige Patient an einer schweren Arterio- und Nephrosklerose mit konsekutivem Hochdruck (180 R.R.). Ferner konnten wir als weitere gefäßschädigende Momente in unseren Fällen Abusus von Alkohol, Anämie, Chlorose, uratische Diathese und in einem Falle Tuberkulose erheben. Hier sei im Anschluß an die Venektasiebildung auch der evtl. kongenitalen Debilität der Capillaren gedacht (*Escande*).

Für die atypischen Fälle, deren Neurodermitis am Unterschenkel lokalisiert ist, und die deshalb atypisch sind, weil kein Varix palpatorisch nachweisbar ist, genügt die bekannte Tatsache der Diskrepanz zwischen der Ausbildung der Venektasie und den Veränderungen der Haut zur Erklärung vollkommen, oder müssen wir uns daran erinnern, daß Dermatosen oft als früheste Merkmale der Stauung auftreten (*Nobl*).

Die *Wassermann*sche Reaktion, Tuberkulinreaktion und Pilze waren in allen Fällen negativ.

Histologie: Im histologischen Präparat fällt die relativ starke Entzündung im Papillarkörper und um die oberflächlichen Gefäße auf. Vereinzelte Blutungen weisen auf die Gefäßzerreißlichkeit hin. Das Epithel zeigt außer der absoluten Parakeratose vereinzelt punktförmige Spongiose, ein und das andere Mal ein subcorneales Bläschen. Im übrigen zeigen die Retezapfen Akanthose.

Differentialdiagnose: Differentialdiagnostisch kommen natürlich die in ihrer Pathogenese anschließenden Neurodermitisformen einerseits und andererseits die Ekzemformen auf variköser Grundlage in Betracht. Ferner das chronische Ekzem en plaque, ein solitärer Herd der Psoriasis nummularis oder geographica, in manchen Fällen sogar das serpiginöse Syphilid mit parakeratotischer Schuppe und evtl. die ganze Gruppe der Pilzerkrankungen und das Ekzema teleangiectodes Majocchi.

Schlußsätze.

Zusammenfassend wollen wir dieses Krankheitsbild zwar im Rahmen des varikösen Symptomenkomplexes, aber doch besonders hervorgehoben wissen, weil es eine Handhabe bietet zur Erkennung der Pathogenese der Neurodermitis und in weiterer Folge der Neurodermitis exsudativa bzw. des Kratzekzems und uns zuletzt als ein ganz eigen-

artiges typisches Krankheitsbild imponiert, das in der Mitte steht zwischen Neurodermitis und Ekzem und folgende klassische charakteristische Symptome aufweist:

1. Scheuern als Ätiologie.
2. Die intensive Lichenifikation, die bis zur psoriasiformen Schuppe führt.
3. Die Gefäßneubildung und Dilatation.
4. Die fleischrote, sklerosenartige, dumpfe Färbung.
5. Das Fortschreiten in die Peripherie über den vorgeschobenen erythematösen Rand und die scharfe Begrenzung gegen das Gesunde.
6. Die Zusammensetzung des Randes aus einzelnen nierenförmigen Herden und deren Konfluenz bei weiterem Vorrücken. Die dadurch bedingte
7. serpiginöse Begrenzung.
8. Die zentrale Abheilung und Pigmentation.
9. Das Freibleiben der einmal befallen gewesenen Stellen.
10. In einem gewissen Sinne der Sitz der Dermatose als auch die allgemeine Konstitution des Patienten.
11. Der chronische Bestand.

(Demonstration von Diapositiven.)

Diskussion

zu den Referaten über „*Ekzem*" und den bisher gehaltenen Vorträgen.

Herr **Rost**-Freiburg glaubt, daß bei den heutigen Referaten die Frage der Begriffsbestimmung etwas zu kurz gekommen ist. Insbesondere wäre es wohl notwendig gewesen, die grundlegenden Begriffe „Dermatitis" und „Ekzem" möglichst scharf voneinander abzugrenzen. Die Verwendung des Entzündungsbegriffs, der heute im Lager der Pathologen so sehr umstritten ist, bringt die große Gefahr mit sich, daß die Unklarheit vermehrt, statt beseitigt wird. Vortr. ist der Ansicht, daß nach klinischen und histologischen (morphologischen) Merkmalen eine genügende Begriffsbestimmung überhaupt nicht möglich ist, daß vielmehr die Ursache, d. h. die Summe der zur Entstehung eines Krankheitsbildes, wie Ekzem hier, erforderlichen Momente sowie die Art des hierdurch ausgelösten Vorgangs, also das, was *Rost* als kausalgenetische Betrachtungsweise versteht, mit herangezogen werden müsse (vgl. *Rost*, Versuch zur Einteilung der Hautkrankheiten. D. Derm. Kongr. 1921).

Von diesem Standpunkt aus schlägt *Rost* vor, solche Affektionen der Haut, welche sich im wesentlichen („vorwiegend") als Reaktion auf die Einwirkung exogener Momente („Noxen") darstellen, als „Dermatitis" zu bezeichnen.

Hingegen das Ekzem, als zur Gruppe der „Dermatopathien" gehörig zu betrachten, bei denen eine angeborene oder erworbene Disposition (d. h. Veranlagung oder Bereitschaft) das Wesentliche für die Entstehung und das dem Vorgang sein charakteristisches (typisches) Gepräge gebende ist. Exogene Faktoren können sowohl im Sinn des auslösenden Momentes wie in der Beeinflussung des Ablaufs mit in Frage kommen, sind aber in vielen Fällen sicher nicht vorhanden, also jedenfalls nicht „essentiell".

Es könnte scheinen, als würde durch die bekannte *besondere* Disposition einzelner Individuen gegenüber bestimmten Noxen, den sog. Idiosynkrasien, die von mir gegebene Unterscheidung zwischen Dermatitis und Dermatopathie, im vorliegenden Falle also dem Ekzem, unmöglich gemacht werden. In Wirklichkeit ist dies keineswegs der Fall. Idiosynkrasie ist nur ein relativer Begriff, er bezeichnet aus dem großen „Spektrum" der Reaktionsbreite sämtlicher Einzelindividuen diejenigen, welche auf Noxen jenseits eines gewissen Mittelwertes besonders stark ansprechen. (Das Gegenstück nach der anderen Seite des Reaktionsspektrums sind die asensiblen oder refraktären Individuen.) Die idiosynkrasische Disposition ihrerseits übt an sich keinen bestimmenden Einfluß auf die Art des Ablaufs des ausgelösten Vorganges aus. Es kommen hierfür zweifellos weitere „individuelle" Momente, Dispositionen, in Betracht. Beispiel: Jodtinktur, auf die Haut gebracht, bewirkt bei einmaliger Anwendung bei der Mehrzahl der damit Behandelten keine wesentliche Reaktion der Haut. Bei einem geringen Prozentsatz genügt dagegen schon geringste Berührung zur Erzeugung einer Erkrankung der Haut, die als Dermatitis aufzufassen ist, wenn sie nach Art des morphologischen Bildes wie des Ablaufes als reaktiver Vorgang auf die Noxe sich darstellt. Wird dagegen, was durchaus auch möglich ist, durch die Jodtinktur als Noxe ein — vorher als latent anzunehmender — Leidenszustand der Haut (Pathia) „ausgelöst", dessen *weiterer* Verlauf ganz unabhängig von dem Einwirken der betr. Noxe sich gestaltet, so wäre, falls das morphologische Bild zutrifft, die resultierende Erkrankung als Ekzem „vorläufig" zu bezeichnen. „Vorläufig" deshalb, weil Vortr. glaubt, daß unter diesem Sammelbegriff zur Zeit eine ganze Reihe morphologisch zwar ähnlicher, kausalgenetisch dagegen durchaus unterscheidbarer Krankheitsbilder zusammengefaßt werden. *Rost* unterscheidet in Anlehnung an *Darier* heute schon: 1. das seborrhoische, 2. das exsudative, 3. das skrofulöse, 4. das diabetische, 5. evtl. das uricämische Ekzematoid von dem vorläufig noch als „echtes" Ekzem zurückbleibenden Teil. Der Vorgang hat seine Parallele in der schon längst durchgeführten „ätiologischen" Einteilung der Exantheme. Es fällt heute keinem Menschen mehr ein z. B. ein Masernexanthem, eine syphilitische Roseola und ein makulöses Arzneiexanthem als ätiologisch und genetisch (= kausalgenetisch) identisch anzusehen.

Vortr. muß sich in Rücksicht auf die beschränkte Redezeit mit diesen kurzen Ausführungen begnügen und hofft bei anderer Gelegenheit an der Hand seiner Moulagensammlung ausführlicher hierüber sprechen zu können.

Herr **Jadassohn**-Breslau. Ich habe den Fortgang der Ekzemforschung mit großer Freude verfolgt; denn immer mehr scheint der von mir auf dem Pariser Kongreß (1900) eingenommene Standpunkt sich durchzusetzen, daß „externe und in geringerem Maße auch interne Reize und Idiosynkrasien der mannigfaltigsten Art in der Ätiologie der Ekzeme die wesentlichste Rolle spielen". Ich habe von jeher den Versuch, zwischen artifiziellen Dermatitiden und Ekzemen („Ekzematose", „Ekzemkrankheit") eine scharfe Scheidung vorzunehmen, bekämpft und sowohl klinisch (vgl. die zahlreichen Fälle, in denen erst nach langer Zeit die Diagnose „idiopathisches", „nervöses", Stoffwechselekzem durch die Aufdeckung der äußeren Ursache — Primeln, Formalin, Odol usw. — korrigiert wurde) als auch histologisch (vgl. die Untersuchungen *Fréderics*) als nicht durchführbar bezeichnet. Bei den Infektionskrankheiten gibt es eine fortlaufende Reihe von solchen, bei denen die Infektionserreger das Wesentliche, die Disposition unwesentlich, bis zu solchen, bei denen die Disposition das Wesentliche, der Infektionserreger relativ unwesentlich, weil allgemein verbreitet ist (Pityriasis versicolor), bis zu solchen, bei denen die Disposition wesentlich, der Infektionserreger aber ebenfalls wesent-

lich, weil augenscheinlich wenig verbreitet, ist (so z. B. vielleicht Rhinosklerom). Ganz analog liegen die Verhältnisse bei den Toxicodermien im allgemeinen, den Ekzemen im speziellen: auch hier eine fortlaufende Reihe von solchen, bei denen die — wie immer zugeführte — Noxe alles bedeutet, weil die Reaktionsfähigkeit auf sie zur Norm gehört, bis zu solchen, bei denen die Disposition das Wesentliche ist, weil die Noxe in der Außenwelt weit verbreitet, für die meisten Menschen aber unschädlich ist, bis zu solchen, bei denen die Disposition und Noxe selten und daher beide von gleich ausschlaggebender Bedeutung sind. Immer aber sind beide notwendig. Dazu kommt auch noch — viel deutlicher als bei den Infektionskrankheiten, bei denen das gleiche Moment aber ebenfalls nicht fehlt — neben der „monovalenten" die „polyvalente" Reaktionsbereitschaft oder Überempfindlichkeit.

Schon aus diesen Erwägungen ergibt sich, daß gerade bei den Ekzemen jede Ausschließlichkeit und jede Verallgemeinerung von Übel sind.

Die speziell von *Dörr* inaugurierte Erweiterung des Anaphylaxiebegriffes habe ich darum besonders begrüßt, weil mir die Analogien zwischen den Tatsachen der Immunbiologie (im weitesten Sinne) und der Lehre von den Toxicodermien schon seit jeher bedeutungsvoll erschienen sind (vgl. meinen Toxicodermie-Vortrag in der „Deutschen Klinik"). Eigene Erfahrungen (z. B. beim Jodismus, bei der Desensibilisierung gegen Hg, bei dem Auftreten der idiosynkrasischen Reaktion bald nach der ersten Applikation, bald erst nach späteren und weiterhin mit Abkürzung der Inkubationszeit), dann aber auch einzelne Beobachtungen in der Literatur (Inkubationszeit bei *Quincke* und *Sauerland*) zeigen die Ähnlichkeiten der „chemischen" und der „eigentlichen" Anaphylaxie, wobei aber natürlich die Frage nach der Übereinstimmung in ihrem eigentlichen Wesen noch ganz unentschieden bleiben muß. Die Bedeutung des Angriffsortes, wie ich sie bei meinen ersten Versuchen „funktioneller Hautprüfung" mit Hg und Jodoform besonders betont habe, spielt auch jetzt noch nicht bloß bei den Toxicodermien im allgemeinen, sondern auch bei den Ekzemen im speziellen eine wesentliche Rolle — daher die von mir immer anerkannte Bedeutung innerer Ekzemursachen, teils im Sinne der „wesentlichen" Ursache (J, As, Borsäure, Borax), teils im Sinne prädisponierender „Bedingungen" (Stoffwechsel usw.).

Besonders wichtig scheinen auf diesem Gebiete die Erfahrungen über die „Sensibilisierung", über die ich in Leipzig bei der Naturforscher-Versammlung berichtet habe. Wir müssen bei dieser unterscheiden: mono- und polyvalente (spezifische und unspezifische), lokalisierte und generalisierte, solche von innen gegen von innen, von außen gegen von außen und wechselseitig. Von dem bei einer Betrachtung aller dieser Möglichkeiten gewonnenen Standpunkt aus müssen wir uns fragen, wieweit die inneren Ekzemursachen nur sensibilisierend für — evtl. sehr banale — äußere Reize wirken, wieweit die positiven Reizversuche bei „Ekzematikern" auf unspezifischer Sensibilisierung durch das Ekzem bzw. dessen Ursache beruhen. Die angeborene Überempfindlichkeit ist schwer zu beweisen, sicher aber die verschiedene Neigung zu Sensibilisierung, welche familiär und auch „unspezifisch familiär" vorkommt (vgl. *Dörr*). Von Bedeutung für die Ekzemlehre können auch sein die Erfahrungen bei den fixen Arzneiexanthemen, bei denen Sensibilisierung (auch unspezifische) und Multiplikation der „idiosynkrasischen" Stellen („Anreicherung der Chemoreceptoren?") vorkommen. Die lokalisierte und die generalisierte Sensibilisierung, die besondere Empfindlichkeit anatomisch nachweisbar differenzierter oder unter verschiedenen Bedingungen stehender Hautstellen erklären manche Eigentümlichkeiten der Ekzeme.

Mit großer Wahrscheinlichkeit ist sowohl für die Urticaria wie für die Ekzeme (auch für die im wesentlichen internen Ursprungs) eine lokale Wirkung der Noxe unmittelbar auf die Haut anzunehmen.

Zur Erklärung der Differenz zwischen beiden Gruppen von Hautveränderungen hat *Lewandowsky* eine vaskuläre und eine epitheliale Überempfindlichkeit angenommen; bei dem Vorhandensein beider (wie sie beim Jodoform *Klausner* nachgewiesen und neuerdings *Frei* in Breslau bestätigt hat) kann man neben der Kombination beider auch voraussetzen, daß von außen nur die Noxe selbst, von innen ein Umwandlungsprodukt derselben wirkt, so daß bei den einen eine Überempfindlichkeit gegen beides (Gruppenreaktion), bei den anderen nur gegen eines von beiden besteht. Übergänge zwischen Erythemen und Ekzemen und zwischen Erythemen und Urticaria sind längst bekannt; sie können aber auch zwischen Urticaria und Ekzemen bestehen, was für alle diejenigen um so näher liegt, welche, wie ich, auch in der Urticaria eine, wenn auch besonders geartete, entzündliche Reaktion sehen.

Auch die gerade auf Grund meiner Jodoformversuche besonders naheliegende Anschauung von der rein epithelialen Natur der Überempfindlichkeit beim Ekzem bedarf vielleicht noch der Korrektur. Wenigstens ist es *Biberstein* in meiner Klinik gelungen, bei der Hg-Überempfindlichkeit passive Übertragung, mit Serum nach der Methode von *Prausnitz* und *Küstner* zu erzielen (vgl. *Brucks* Urticariaversuche), aber auch da wird wohl — Analogie mit den Trichophytieversuchen *Martensteins* — das Epithel zuerst die „Antikörper“ enthalten.

Von großer Bedeutung für die Ekzemlehre sind auch meine Erfahrungen über die *Desensibilisierung* bei den Toxicodermien. Schon bei den Hg-Idiosynkrasien war mir diese von innen gegen von außen geglückt. *Stein* hat dann in Menschen- und Tierversuchen ihren spezifischen und nicht spezifischen Anteil zu unterscheiden versucht. Neuestens ist uns der Nachweis gelungen, daß man selbst durch einzelne kleine Terpentinpflasterverbände gegen solche (vorübergehend?) desensibilisieren kann. Für die Ekzemtherapie hat die Desensibilisierung eine große Bedeutung, und zwar nicht bloß die unspezifische von innen (As) und von außen (Röntgen), wie sie *Bloch* erwähnt, sondern auch die von mir stets geübte mit allmählich steigenden Konzentrationen reizender Mittel in externer Applikation und die absichtliche und unabsichtliche akute Reizung. Vielleicht gehört hierher auch ein Teil der „Protoplasma-Aktivierungs“-Methoden (Terpentin?) und die von *Hübner* angegebene Sensibilisierung durch Salicyl gegen Chrysarobin. Durch den augenscheinlich recht unregelmäßigen Wechsel zwischen Sensibilisierung und Desensibilisierung wird auch viel von der Unsicherheit der externen Ekzemtherapie erklärt.

Aus alledem und manchem anderen ergibt sich, daß die genaueste klinische Beobachtung in Gemeinschaft mit der „funktionellen Hautprüfung“, die ohne jeden Schaden in weitestem Umfang geübt werden kann, uns noch viele Ergebnisse auf dem Gebiete der Toxicodermien, zu denen die Ekzeme nun wohl ohne Zwang gerechnet werden dürfen, verspricht.

Herr **Rajka**-Budapest: 1. Wir haben Fälle untersucht, bei denen die Anamnese eine spezielle, ekzematogene äußere Einwirkung nachweisen konnte, und bei welchen die einmalige experimentelle Wiederholung dieser Einwirkung eine akute Dermatitis vom Charakter des Ekzems hervorrief. In diesen Fällen, wo die erste Berührung mit irgendeinem chemischen Stoff ekzematogen wirkte, kann eine angeborene oder erworbene Idiosynkrasie angenommen werden. Derartige Fälle haben wir relativ selten beobachtet.

2. In den meisten Ekzemfällen vom Typus der Dermatitis arteficialis war zwar in der Anamnese eine ekzematogene äußere Einwirkung nachweisbar, auf die experimentelle Wiederholung dieser Einwirkung entstand aber keine Dermatitis.

A. Bei diesen Dermatitis-arteficialis-artigen Ekzemfällen finden wir eine länger währende GHR (v. Gröer-Hechtsche Reaktion) (Typus der Ekzematiker),

deren Verlauf durch Vaccineinjektionen noch weiter retardiert wird. In diesen Fällen kann also angenommen werden, daß erst wiederholte äußere Einwirkungen, wenn nämlich die Reaktionen sich aufeinander lagern, endlich eine Entzündung hervorrufen, welche dann auf weitere Wiederholung stabilisiert wird. Die Überempfindlichkeit äußert sich demnach in Form der Entzündung nur auf wiederholte Einwirkung.

B. Die Überempfindlichkeit wird in anderen Dermatitis-arteficialis-artigen Ekzemfällen durch Beigesellung pyogener Mikroorganismen herbeigeführt, und zwar:

a) entweder bringen die Mikroben allein die Überempfindlichkeit zur Entwicklung, so daß die Haut sich auf Einwirkung neuerer chemisch-physikalischer Reize wiederholt leichter entzündet und endlich eine Entzündung entstehen kann, oder

b) es besteht zwar eine gewisse Überempfindlichkeit geringeren Grades, welche in der Weise der unter A angeführten Form der Überempfindlichkeit, d. h. in Form eines längeren Verlaufes der Reaktion sich äußert, aber erst die beigesellten Mikroorganismen steigern die schon vorhandene Überempfindlichkeit in dem Maße, daß chemisch-physikalische Einwirkungen eine Entzündung verursachen. Die Entzündung entsteht wahrscheinlich leichter wie bei a.

3. Pyogene Mikroorganismen der Haut können eine oberflächliche eitrige Entzündung (Impetigo) hervorrufen. Die ständige Einwirkung der Mikroben führt nach einiger Zeit zur Allergie der Haut. Auf dieser überempfindlich gewordenen Haut entsteht dann durch Beigesellung chemisch-physikalischer Reize eine Entzündung vom Typus des Ekzems. Es besteht sogar die Möglichkeit, daß unter diesen Verhältnissen allein durch wiederholtes Eindringen von pyogenen Keimen in die Epidermis der allergisch gewordenen Haut eine ekzematiforme Entzündung entsteht. Dieser Mechanismus der Entstehung der ekzematiformen Entzündung kommt besonders bei der Impetigo eczematiformis (*Török*) vor.

Redner verweist auf seine in der „Klinischen Wochenschrift" erscheinende Arbeit: Untersuchungen über die Hautüberempfindlichkeit beim Ekzem, hin.

Herr **Samberger**-Prag. Das Problem des Ekzems wurde bisweil überwiegend vom ätiologischen und genetischen Standpunkte aus studiert.

Mein Bestreben, die Einteilung der Hautkrankheiten auf pathologisch-anatomischer Grundlage konsequent durchzuführen, zwang mich, auch das Problem des Ekzems von diesem Standpunkt aus zu studieren. Ich glaube, daß es mir gelungen ist, in die Ekzemfrage in dieser Richtung ein wenig mehr Licht zu bringen.

Ich benützte in meinem Lehrbuche als Grundlage des pathologisch-anatomischen Systems das System von *Hebra*, aber ergänzte es durch eine neue Klasse, welche aus meiner Erkenntnis entstand, daß eine Reihe von Veränderungen der kranken Haut durch Schädigung der Erzeugung oder des Kreislaufes der Lymphe entsteht. Ich dachte da zu Ende, was eigentlich selbstverständlich scheinen möchte, daß nämlich, wenn in der Haut de norma Lymphe entsteht und umläuft, es auch Schädigungen der Erzeugung und des Kreislaufes der Lymphe geben kann, ja geben muß. Diese Schädigungen müssen ja klinisch wahrnehmbare Efflorescenzen oder Flächen hervorrufen, welchen dann klinische Bilder fest umschriebener Dermatosen entsprechen. — Ich nannte daher diese neue pathologisch-anatomische Klasse *Anomaliae secretionis et circulationis lymphae* und fügte sie in *Hebras* System ein. Da diese Gruppe im System ein vollkommenes Novum darstellt, muß ich kurz, wenigstens soweit es die Ekzemfrage berührt, die durch diese Schädigungen erzeugten Efflorescenzen und Veränderungen besprechen sowie auch die so pathologisch-anatomisch bedingten Dermatosen erwähnen.

Das Wesen des Ekzems berühren nur krankhafte Veränderungen, welche durch Hypersekretion der Lymphe hervorgerufen werden. Es ist notwendig, zwischen *plötzlicher* und *dauernder* Hypersekretion einerseits, zwischen *oberflächlicher* in die Epidermis und Papillen und *tiefer* im Corium andererseits zu unterscheiden.

Ein oberflächlicher Anfall von Hypersekretion der Lymphe erzeugt mechanische Blasen auf normaler, d. h. nicht entzündeter Basis. Diese Blasen nenne ich pemphigöse, zum Unterschiede von den entzündlichen Blasen.

Die oberflächliche, dauernde, starke Hypersekretion erweicht die Epidermis und entsteht das Phänomen von *Nikolski* oder nässende Flächen.

Durch oberflächliche dauernde, aber schwache Hypersekretion werden die Papillen sowie die Epidermiszellen zur Wucherung gebracht. Es entsteht Akanthose, Hyperkerathose und Hyperpigmentation.

Ein Anfall der Hypersekretion der Lymphe im Corium erzeugt diejenige klinische Morphe, die wir Urtica nennen.

Dauernde Hypersekretion im Corium hat dann Hyperplasie des Corium, insbesondere des kollagenen Gewebes zur Folge.

Welche Krankheiten sind nun durch diese Efflorescenzen und Veränderungen gekennzeichnet? Oder, welche Krankheiten werden durch Hypersekretion der Lymphe erzeugt?

Aus den oberflächlichen Anfällen entsteht akuter Pemphigus, implicite natürlich auch Pemphigus vulgaris, eigentlich ein Pemphigus acutus recidivans.

Aus der oberflächlichen, dauernden und mächtigen (großen) Hypersekretion entsteht das Phänomen von *Nikolski* beim Pemphigus acutus, sowie auch Pemphigus chronicus, d. h. Pemphius foliaceus und vegetans.

Aus oberflächlicher, dauernder, aber kleiner Hypersekretion entsteht Lichen simplex chronicus Vidal.

Ein oder mehrere Anfälle der Hypersekretion der Lymphe im Corium sind die pathologische anatomische Grundlage der Urticaria acuta, implicite urt. acut. recidivans und der chronischen Urticarien implicite prurigo.

Dauernde Hypersekretion im Corium kann Maladie des vagabonds oder Pachydermie hervorrufen.

Das wenigstens mußte ich vorausschicken, um mit der Erklärung des Wesens des Ekzems fortfahren zu können.

Als ich mich bemühte, einzelne Hautkrankheiten in mein pathologisch-anatomisches System einzureihen, erkannte ich, daß wir ihrer zweierlei haben: solche, deren Aussehen und Verlauf nur *ein* pathologisch-anatomischer Grundprozeß beherrscht und leitet, und andere, bei welchen *die ganze Zeit ihres Bestehens zwei* Grundprozesse untereinander wetteifern, um sich im klinischen Aussehen und Verlauf durchzusetzen. — Zu dieser zweiten Gruppe gehört auch das Ekzem.

Bisher wird Ekzem als Hautentzündung betrachtet. Wir alle wissen jedoch, daß wir ihn nie Dermatitis nennen dürfen, daß Ekzem und Dermatitis grundverschiedene Sachen sind. Wir suchen seit langem, worin und warum der Unterschied. Für mich ist das Ekzem keine reine Hautentzündung, sondern eine Dermatose, bedingt nicht durch einen, sondern zwei verschiedene pathologisch-anatomische Prozesse, welche wetteifern, um ihren Anteil im klinischen Bilde durchzusetzen. Und darum eben ist das klinische Bild des Ekzems so bunt und wankend. Denn nicht nur sind seine Efflorescenzen und krankhafte Flächen durch zwei verschiedene pathologisch-anatomische Prozesse verursacht, sondern in ihrem Wettlauf kann jederzeit bald einer, bald der andere überwiegen und das klinische Aussehen beherrschen und verändern.

Das Ekzem gehört also nicht zu reinen Entzündungen, sondern zu den Dermatosen mit zwei pathologisch-anatomischen Grundlagen; eine von diesen aller-

dings ist die Entzündung, die andere jedoch ist ein grundverschiedener Prozeß, und ich möchte es im vorhinein sagen, nicht immer gleicher Prozeß. Und nach diesem zweiten pathologisch-anatomischen Prozeß, der neben der Entzündung die Grundlage des Ekzems bildet, müssen wir zwei grundsätzlich verschiedene Gruppen der Ekzeme unterscheiden.

Die erste Gruppe bilden die Varietäten des Ekzems, deren pathologisch-anatomische Grundlage oberflächliche Entzündung und Hyperproduktion der Lymphe sind.

Die zweite Gruppe bilden dann die Varietäten, deren Grundlage oberflächliche Entzündung ist und Hyperproduktion des Fettes in den Epidermiszellen, also derjenige Prozeß, den wir Seborrhöe nennen.

Deswegen ist so passend und treffend *Unnas* Name für diese Gruppe: seborrhoische Ekzeme. Die Ersten sollten wir dann jedoch analog lymphatische Ekzeme nennen, Ekzema lymphaticum. Vorderhand nennen wir sie einfach nur Ekzeme sensu strictori.

Ein jedes Ekzem hat also außer Entzündung noch eine andere pathologisch-anatomische Grundlage, durch welche es sich eben von der einfachen Dermatitis unterscheidet, und welche aus einer Dermatitis ein Ekzem macht und Ursache seines besonderen klinischen Aussehens und Verlaufes ist.

Das gewöhnliche lymphatische Ekzem ist eine Dermatose, durch Entzündung und Hyperproduktion der Lymphe bedingt.

Das seborrhoische Ekzem ist eine Dermatose durch Entzündung und Hyperproduktion des Fettes in den Zellen der Epidermis verursacht.

Hypersekretion der Lymphe ist es also, was dem gewöhnlichen (lymphatischen) Ekzem sein besonderes Gepräge, seine Eigenartigkeit verleicht, und was es von der einfachen Entzündung, von gewöhnlicher Dermatitis absondert. Je mehr dieser zweite Anteil vorhanden ist, desto mehr ausgesprochen ist das Bild des Ekzems, desto leichter ist seine Diagnose. Um so sicherer kann man es auch von einfacher Entzündung unterscheiden. Je weniger im gegebenen Falle dieser Anteil vertreten ist, um so mehr ähnelt das klinische Aussehen des Ekzems jenem der einfachen Entzündung, und um so leichter ist die Fehldiagnose zwischen Ekzem und Dermatitis.

Weil pathologisch-anatomisch an dem Entstehen des Ekzems zwei krankhafte Prozesse beteiligt sind und nicht immer im gleichen Maße, können viele seine Varietäten entstehen.

Beim gewöhnlichen lymphatischen Ekzem sind erstens akute und chronische Ekzeme zu unterscheiden. — Akute Ekzeme werden gebildet durch akute Entzündung (welche den Efflorescenzen ihre hellrote Farbe gibt) und durch reiche Hypersekretion der Lymphe in die Epidermis, anfallsähnliche oder andauernde. Aus dieser können, wie wir wissen, pemphigöse Blasen oder nässende Flächen hervorgehen. Wir haben also beim akuten Ekzem zwei extreme Varietätsmöglichkeiten: Bei überwiegender Entzündung resultiert *Ekzema erysipelatoides*, bei überwiegendem lymphatischen Anteil *Ekzema pemphigoides*. Und zwischen diesen Extremen liegen: E. ac. maculosum, papulosum, papulo-vesiculosum, vesicolosum, madidans et crustosum. Je nach dem, ob der lymphatische Anteil mehr zur Geltung kommt.

Analogisch ist auch beim Ekzema chronicum lymphaticum Entzündung vorhanden; natürlich chronische Entzündung, und deswegen sind die krankhaften Erscheinungen hier von braunroter Farbe. Dabei ist die Hyperproduktion der Lymphe oberflächlich, dauernd und klein, so daß sie nur Erscheinungen der Überernährung des Hautgewebes hervorruft. Deswegen kann auch das chronische Ekzem einfacher chronischer Dermatitis ähneln, wenn der lymphatische Anteil schwach ist. Selbst dann aber juckt es, denn eine gewisse Lymphbeteiligung ist

doch vorhanden. Ist dieser Lymphanteil mehr ausgeprägt, entsteht auf der Oberfläche des Herdes Licheninfikation. Ist der hypersezernierten Lymphe noch mehr, entsteht entweder Ekzema tyloticum seu callosum oder Ekzema chronicum verrucosum, gegebenenfalls auch das sklerotische Ekzem *Wilsons*.

Das seborrhoische Ekzem hat dann seine Extremtypen im Ekzema erythematopityrodes einerseits, wenn Seborrhöe vorherrscht, und im Ekzema seborrhoicum psoriasiforme andererseits, wenn Entzündung überwiegt. Und zwischen diesen Extremen gibt es eine Reihe von Varietäten je nach dem, welcher Prozeß prävaliert.

Ekzema lymphaticum und Ekzema seborrhoicum sind also zwei grundverschiedene pathologisch-anatomische Prozesse und können sich infolge dessen kombinieren. *Unnas* Varietät, Ekzema seborrhoicum papulo-vesiculosum multicolor ist eben eine Type, aus solcher Kombination hervorgegangen.

Soviel sei kurz gesagt über das Wesen des Ekzems.

Wie urteile ich über die Ursachen des Ekzems, wenn ich sein Wesen, wie geschildert, erkläre?

Erstens über die Ursachen des lymphatischen Ekzems. Es hat zwei pathologisch-anatomische Anteile: die Entzündung und Hyperproduktion der Lymphe. Zu seinem Entstehen müssen alle beide provoziert und dauernd im Gange gehalten werden. Wir kennen viele Schädlichkeiten, die bei jedem Menschen Entzündung hervorrufen, und viele andere, die bei einem jeden Hyperproduktion der Lymphe zur Folge haben. Diese nennen wir Lymphagoga. Wir würden aber in arge Verlegenheit gebracht werden, wenn wir irgendeine Noxe nennen sollten, die bei *jedem Menschen* Entzündung und Hyperproduktion der Lymphe hervorruft und erhält. Aus meiner klinischen Erfahrung weiß ich, daß die banalen Streptokokken beide Reaktionen hervorrufen können, nicht aber dauernd erhalten. Erysipelas ist im Anfang immer mit Hypersekretion der Lymphe vergesellschaftet. Manchmal mit so starker, daß das sogenannte weiße Erysipelas entsteht. Zum Schluß gewinnt aber und behält die Entzündung das Übergewicht. — Impetigo contagiosa ist dagegen durch Blasen aus stärkerer Lymphhypersekretion und kleine Entzündungserscheinungen charakterisiert. Hier beherrscht also die Hypersekretion der Lymphe definitiv das Feld. Die bisher bekannten Streptokokkenstämme können also, wie ersichtlich, beide Prozesse hervorrufen. Bald aber gewinnt der eine von beiden das Übergewicht und darum ruft der Streptococcus erysipelatis oder impetiginis niemals ein Ekzem hervor. Ihr Toxin ist in einem Falle doch mehr pyrogen und führt schließlich zur Entzündung, im anderen mehr lymphogen und führt zu pemphigösen Blasen. Wir können uns daher denken, daß es auch einen Stamm der Streptokokken geben kann, dessen Toxin beide Reaktionen hervorrufen könnte, ohne in der einen oder zweiten Richtung so ausgeprägte Wirkung zu haben, wie die bisher bekannten Stämme. Dieser Stamm könnte durch sein Toxin die beiden Prozesse nicht nur zur Entwicklung bringen, sondern auch im Gange dauernd erhalten. So ein Stamm könnte dann die einzige Ursache eines Ekzems sein. Er könnte dann unter gewissen Umständen bei jedem Menschen Ekzem bewirken oder wenigstens ein Ekzem aus ursprünglicher Dermatitis machen, auf die er durch Zufall gelangte. In dieser Annahme bekräftigt uns die *Unna*sche Theorie des spezifischen mikrobiellen Ursprungs des lymphatischen Ekzems.

Wir wissen aber heute mit Sicherheit, daß lymphatische Ekzeme nach den verschiedensten chemischen Schädlichkeiten entstehen können, ob nun diese innerlich oder äußerlich eingewirkt haben. Diese Ekzeme scheinen die häufigsten zu sein. Wir wissen aber auch, daß diese Schädlichkeiten nicht bei einem Jeden Ekzem verursachen. Daß es also noch besonderer Eigenschaften des betroffenen Individuums bedarf — Disposition, wie wir das nennen.

Der größte Teil dieser Noxen ist uns als Ursache der artifiziellen Entzündung bekannt. Sie führen beim Durchschnittsmenschen auch immer nur zur Entzündung, zur Dermatitis. Bei einigen führen sie jedoch zum lymphatischen Ekzem — bei solchen nämlich, deren lymphogene Einrichtung überempfindlich ist. Diese Überempfindlichkeit kann eingeboren oder erworben sein, erworben auf verschiedenste Arten. Sie kann fortwährend oder zeitweise bestehen. Und weil der lymphatische Anteil es ist, der einer Dermatitis Eigenschaften verleiht, welche sie zum Ekzem stempeln, können wir in dieser Überempfindlichkeit die Ursache der sogenannten Ekzemdiathese sehen. Ein Mensch mit überempfindlichem lymphogenen Apparat ist ein Ekzematiker der französischen Lehre. Wir begreifen dann leicht, warum äußerlich angewandtes Quecksilber bald Dermatitis, bald Ekzem bewirkt. Und ähnlich auch viele andere chemische Stoffe aus der Reihe der artifiziell-entzündungserregenden Mittel.

Anders beschaffen scheint die Genese des Jodoformekzems zu sein, Jodoform ist ein ausgesprochenes Lymphagogon, nicht jedoch so wirksam, um bei jedem Menschen entsprechende krankhafte Hauterscheinungen bewirken zu können. Es bewirkt sie eben nur bei solchen, deren lymphogener Apparat überempfindlicher ist als bei anderen. Wenn es in die Haut eines solchen Menschen eindringt, bewirkt es zuerst mächtige pemphigöse Blasen, eventuell auch nässende Flächen. Zu diesen gesellt sich nachträglich Entzündung, und es entsteht das Bild des Ekzems. Doch auch dieses behält das Bild des Ekzema pemphidoides, weil es nach einem Stoff entstanden ist, dessen lymphagoge Wirkung größer ist als die entzündungserregende.

Das lymphatische Ekzem kann also mikrobiellen Ursprungs sein, entsteht aber am häufigsten nach chemischen, artifiziellen, pyrogenen Schädlichkeiten. Es kann aber auch nach chemischen, lymphogenen Schädlichkeiten entstehen. Es ist sogar die Möglichkeit des neurogenen Ursprunges nicht ausgeschlossen. vorausgesetzt, daß wir die Existenz neurogener Entzündungen zulassen. Artifizielle pyrogene und neurogene Schädlichkeiten setzen aber die Überempfindlichkeit des lymphogenen Apparates voraus — oder die sog. ekzematöse Diathese des Betreffenden.

Das seborrhoische Ekzem besteht aus Entzündung und Seborrhöe in den Epidermalzellen. Es kann also folgendermaßen entstehen: bei Leuten mit Neigung zur Seborrhoea kann eine artifizielle Schädlichkeit (z. B. Wollwäsche), vielleicht auch mikrobielle, das Ekzem hervorrufen. Bei Leuten mit manifester Seborrhöe, d. h. gelben oder schuppenden Seborrhöeflecken, kann das Ekzem sehr leicht nach verschiedensten gebräuchlichen Mitteln des Alltags, z. B. nach Seife entstehen, denn diese Mittel genügen oft, auf der nicht mehr normalen Hautoberfläche Entzündung hervorzurufen.

Ebenso wie äußerlich wirkende Schädlichkeiten, können vielleicht auch innerlich wirkende Ekzem bewirken, wenn es sich um Leute mit latenter oder manifester seborrhoischer Diathese handelt. Ob ein Mikrob existiert, dessen Toxine allein bei gesunden Menschen (Nichtseborrhoiker) Entzündung und Seborrhöe hervorrufen können, also seborrhoisches Ekzem, können wir vorderhand weder beweisen noch verneinen. — Ebenfalls ist uns keine so wirkende artifizielle Schädlichkeit bekannt.

Viel wird über die Ähnlichkeit der Psoriasis mit gewisser Abart des seborrhoischen Ekzems gesprochen: es ist das sogenannte psoriasiforme Ekzem. Daß Psoriasis und seborrhoisches Ekzem manchmal nicht auseinander zu halten sein können, macht ihre vollständig analoge Pathogenese ohne weiteres verständlich.

Das Wesen der Psoriasis liegt meiner Theorie nach in abgeschwächter Vitalität der Hornzellen. Deswegen beginnt über jedem entzündlichen Herd die Hornschicht

zu splittern und abzuschuppen, und die Efflorescenzen nehmen das typische psoriatische Aussehen an.

Die Seborrhoiker haben infolge des seborrhoischen Prozesses ebenfalls die Kohärenz der Hornzellen vermindert wie die Psoriatiker infolge der verminderten Vitalität. Deswegen beginnt auch bei Seborrhoikern das Splittern der Hornschicht schon bei kleinster Entzündung. Ist der seborrhoische Prozeß gesteigert, verleiht er den Schuppen, welche über den entzündlichen Effloreszenzen entstehen, ein besonderes typisches Aussehen — es entsteht ein typisches seborrhoisches Ekzem.

Ist aber der seborrhoische Prozeß nur schwach, kann er sich nur durch vermindertes Zusammenhalten der Hornzellen kundmachen, dann müssen die entzündlichen Efflorescenzen eines solchen Seborrhoikers denen des Psoriatikers auffallend ähnlich sein. Trotzdem ist aber das psoriasiforme seborrhoische Ekzem etwas ganz anderes als Psoriasis, denn das verminderte Zusammenhalten der Hornzellen hat in beiden Fällen seine eigene Ursache. Deswegen macht sich die Ähnlichkeit nur unter gewissen Umständen geltend. Das psoriasiforme seborrhoische Ekzem kann nur bei Leuten mit dem mildesten Grad der Seborrhöe entstehen. Wird die Grundursache, Seborrhöe, gesteigert, entstehen sofort typische seborrhoische, von Psoriasis wesentlich verschiedene Schuppen. Bei Psoriatikern dagegen kann sich ein dem seborrhoischen Ekzem ähnliches Bild entwickeln, wenn die Vitalität der Hornzellen im höchsten Grade abgeschwächt ist. Wenn die Vitalität erhöht wird, verändert sich das Bild der Schuppen auf den krankhaften Efflorescenzen. Es entstehen auch gelbliche Schuppen, nicht aber aus beigemengtem Fett, sondern aus Beimischung des Eiters, falls natürlich die psoriatische Entzündung durch pyogene Ursache artefiziell oder mikrobiell hervorgerufen wurde. Psoriasis und seborrhoisches Ekzem sind also grundsätzlich verschiedene Affektionen, obzwar sie manchmal unter klinischen Bildern erscheinen können, welche auf den ersten Blick schwer auseinanderzuhalten sind.

Herr **Tachau**-Braunschweig. Ich möchte kurz über die vorläufigen Ergebnisse von *Hautreizversuchen bei Kindern* berichten, die ich auf Anregung von Herrn Geheimrat *Jadassohn* vorgenommen habe. Gerade bei Kindern schienen mir solche experimentellen Prüfungen von besonderer Bedeutung zu sein. Auf diesem Wege müßte nämlich die Frage ihrer Entscheidung nähergebracht werden können, ob den Kinderekzemen ätiologisch die Sonderstellung zukommt, die die Kinderärzte ihnen heute fast allgemein geben.

Es ist nicht zu verkennen, daß die Konzeption der exsudativen Diathese durch *Czerny* trotz ihrer Schwächen in vieler Hinsicht fruchtbar gewesen ist. Aber gerade die Zugehörigkeit der Ekzembereitschaft zur exsudativen Diathese ist vielfach angezweifelt worden, nicht nur von dermatologischer, sondern sogar auch von pädiatrischer Seite. *Finkelstein* hat z. B. in den letzten Auflagen seines Lehrbuchs für Säuglingskrankheiten die Ansicht ausgesprochen, daß die epitheliale Entzündungsbereitschaft selbständig auftrete, sich aber häufig mit der exsudativen Diathese kombiniere, ebenso wie es für die Rachitis und die Spasmophilie seit langem anerkannt ist. *Finkelstein* will dabei nur den Gebilden des mittleren Keimblattes, in bezug auf die Haut also nur der Cutis, die Bereitschaft zu überstarker Exsudation zuerkennen, die die exsudative Diathese charakterisiert.

Es wäre deshalb wichtig zu wissen, ob mit Hilfe der funktionellen Hautprüfung eine übermäßige Reizbarkeit der Haut exsudativer Kinder nachzuweisen ist oder nicht. Der Versuch ist mehrmals gemacht worden, ist aber vorläufig gescheitert. Die Experimente *Mautners* sind trotz ihrer sorgfältigen Anlage ergebnislos geblieben, weil sie an einem viel zu kleinen Material vorgenommen worden sind. Erfolgreicher schien Frl. *Rachmilewitsch* zu sein, auch sie verfügt

aber nur über verhältnismäßig wenig Fälle. Ich habe bei einer Nachprüfung mit ihrer Methode die Resultate nicht bestätigen können.

Erfahrungen, die ich bei früheren Versuchen gemacht hatte, ließen es mir ratsam erscheinen, für Reizprüfungen bei Kindern, speziell bei Säuglingen, verhältnismäßig milde ekzematogene Reize zu wählen. Nach einigen Vorversuchen habe ich mich deshalb für die Methode entschieden, die *Jaeger* ausgearbeitet hat, und habe Terpentinöl, Arnicatinktur und 4 proz. Formollösung benutzt. Eine Abweichung war insofern notwendig, als das Terpentinöl der deutschen Pharmakopöe von anderer Beschaffenheit ist als das offizinelle französische Präparat und die Haut stärker reizt. Ich habe daher die Terpentinölläppchen nur $^1/_2$ Stunde statt 24 Stunden auf die Haut einwirken lassen und so Reizungen bekommen, die den 24stündigen Arnica- und Formolreizungen gut vergleichbar waren. In der Beurteilung der Resultate bin ich ebenfalls etwas anders verfahren als *Jaeger*. Ich habe die Reaktionen erst 24 Stunden nach Entfernung der reizenden Substanzen abgelesen, dann aber alle Grade, wie Erythem, Infiltration, Bläschenbildung, berücksichtigt.

Obwohl meine Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind, läßt sich schon jetzt mit aller Bestimmtheit sagen, daß ebenso wie beim Erwachsenen ekzemkranke Kinder bedeutend häufiger (83%) positiv reagieren als Hautgesunde. Dagegen reagieren hautgesunde Kinder etwa $2^1/_2$mal häufiger positiv als hautgesunde Erwachsene [43,5% gegenüber nur 17,9% bei *Jaeger*[1])].

Die Frage, ob dieses Plus in irgendeinem Zusammenhang mit der exsudativen Diathese steht, ist nur bei Berücksichtigung der Schwierigkeiten zu beantworten, die die Abgrenzung der exsudativen Diathese bereitet. In ausgeprägten Fällen ist die Entscheidung zwar leicht. Aber eine einmalige Untersuchung oder eine zu kurze Beobachtungszeit kann auch sehr täuschen, denn die exsudative Diathese ist ja keine Krankheit, sondern eine Konstitutionsanomalie. Sie kann bei zweckmäßiger Ernährung und Pflege monatelang latent bleiben und erst durch einen Wechsel der Nahrung, einen Infekt oder dergleichen manifest werden. Auch die Anamnese kann ein ganz falsches Bild geben, abgesehen von der Unzulänglichkeit aller anamnestischer Angaben.

Trotz dieser unvermeidlichen Fehlerquellen glaube ich jetzt schon den Nachweis führen zu können, daß die Reizbarkeit der kindlichen Haut durch chemische Mittel mit der Schwere der exsudativen Diathese zunimmt. Ich habe z. B. bei Kindern, die anscheinend nicht exsudativ waren, nur 12,5% positive Reizungen bekommen, eine Zahl, die etwa der von *Jaeger* für den Erwachsenen gefundenen entspricht. Von den mittelschwer und schwer exsudativen Kindern, die frei von Ekzemen waren und, soweit sich das feststellen ließ, auch niemals Ekzeme durchgemacht hatten, reagierten dagegen 73,3% positiv, also fast soviel wie von den Ekzemkindern. Wenn diese Zahlen auch noch der Korrektur durch eine größere Beobachtungsreihe bedürfen, so sprechen sie meiner Ansicht nach doch jetzt schon deutlich dafür, daß *die exsudative Diathese Czernys mit einer abnormen Reizbarkeit der Haut einhergeht.*

Herr **Voigt**-Nürnberg. Hinweis auf einen Fall, bei dem vor 2 Jahren auf Anwendung von grauer Salbe gegen Pediculi pubis eine Dermatitis ekzematosa aufgetreten war. Auf Injektion von Quecksilber-Salvarsan in der Linser Spritze 1 Jahr später neuerdings ekzematöse Dermatitis circumscript an den 1 Jahr vorher befallenen Stellen. — Hinweis auf die Mitbeteiligung von Bakterien bei länger dauerndem chronischen Ekzem, die durch die Heilung derselben durch Autovaccine bewiesen erscheint.

[1]) In diesen 17,5% sind alle positiven Reaktionen (I bis V der *Jaeger*schen Bezeichnung) eingerechnet.

Herr **S. Ehrmann**-Wien. Auch für das Ekzem, besonders aber für die Neurodermitis hat man Anhaltspunkte, daß die Lichtstrahlen, auf ein sensibilisiertes Gewebe auffallend, stärkere Eruption der Dermatose bewirken. Bei der Neurodermitis habe ich es besonders schön in einem Falle gesehen, der Darmulcerationen bei Tabes zeigte und jedesmal mit einer Exacerbation der Neurodermitis antwortete, wenn er aus dem dunklen Zimmerhintergrund auch nur auf kurze Zeit zum Fenster kam. Eine Reihe von Fällen werden Sie bei meinem Vortrage über Neurodermitis sehen. Man kann über Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von internen, besonders Störungen der Verdauungsorgane bei Neurodermitis nur dann sprechen, wenn man sich der Mühe unterzogen hat, so wie wir durch nahezu 30 Jahre, die Fälle daraufhin genau zu untersuchen, d. i. Magensaft, Darmmotilität, Stuhl. Denn auf die Angaben der Patienten, die auf alle Fälle nur vage sein können und infolge der Indolenz und des Mangels an Beobachtungsgabe seitens der Patienten nicht verwertbar sind, kann man sich nicht verlassen. Alles andere will ich meinem gleich folgenden Vortrage vorbehalten.

Einen Fall von polyvalenter Anaphylaxie im Sinne *Blochs* möchte ich noch anführen. Ein Kollege, der sich mit Serologie beschäftigt und auf Pferdeseruminjektion jedesmal mit Serumexanthem reagiert, verletzt sich bei der Sektion eines luetischen Kindes. Er erhält Salvarsan 0,45 und antwortet darauf mit einem ähnlichen ins Ekzematoide übergehenden Erythem.

Zu den Ausführungen des Herrn *Kreibich* habe ich nur zu bemerken, daß ich ausdrücklich hervorgehoben habe, die Neurodermitis sei eine vielphasige Dermatose. Es kann also daraus nicht entnommen werden, ich hätte bloß die Lichenifikation, den Lichen Vidal zu der Neurodermitis gezählt.

Herr **Riecke**-Göttingen: **Schlußwort.**

Vergleichend pathologisch ergeben sich nicht uninteressante Beziehungen zwischen dem Ekzem und dem weiblichen Genitalfluor. Bei diesem letzteren entspricht zwar einer normalen Vaginalflora ein normales Scheidensekret, indessen ist andererseits ein abnormer vaginaler Fluor nicht gesetzmäßig an einen tiefen Reinheitsgrad der Vaginalflora gebunden. Neben der Floraverschlechterung bedarf es zum Zustandekommen des weiblichen Genitalfluors konstitutioneller Faktoren, einer im Organismus liegenden Krankheitsbereitschaft, worüber sich *Bigler* noch kürzlich geäußert hat.

Es ist also neben der äußerlichen Schädlichkeit, welche in diesem Falle eine abnorme Vaginalflora bildet, eine Disposition der Vaginalschleimhaut erforderlich, und diese hat ihren Ursprung in inneren pathologischen Geschehnissen. Zu diesen gehören innersekretorische Störungen. Andererseits ist aber die konstitutionelle Veranlagung der Scheidenwand für die reaktiven Vorgänge von Bedeutung. Von *Bigler* wird auf die Abhängigkeit der Glykogenspeicherung von polyglandulären Inkretionsvorgängen in den Vaginalepithelien hingewiesen und auf die Abhängigkeit der normalen Bakterienvegetation der Scheide vom Glykogengehalt. *Sasakawa* hat nachgewiesen, daß die entzündliche Epithelwucherung der Oberhaut im Gegensatz zu der normalen

weise glykogenfreien Epidermis nicht selten mit Glykogenbildung in den Epithelzellen einhergeht. Sei es nun, daß mit *Marchand* u. a. diese Glykogenbildung als Zeichen erhöhter Zellaktivität oder mit *Lubarsch* als Folge einer Stoffwechseltorpidität im Sinne eines regressiven Vorganges aufgefaßt wird, jedenfalls wären hier biochemische Zusammenhänge für die Anhänger der parasitären Ekzemtheorie im Sinne einer Wechselbeziehung zwischen Bacterium und Substrat denkbar, und auch für die Auffassung des Ekzems als einer Stoffwechselstörung oder eines auf endokrinen Funktionsstörungen beruhenden Prozesses würden sich ebenfalls, wie Herrn *Rost* gegenüber bemerkt sei, kausalgenetische Zusammenhänge ergeben.

Wenn man dabei bedenkt, daß Stigmata aus dem Symptomenkomplex der Tonussteigerung im vegetativen Nervensystem eine überaus häufige Erscheinung bei Ekzemen aller Art bilden, so ergibt sich hier für die Auffassung der ekzematischen Erkrankungen als neurosekretorische Anomalien ein weiterer Gesichtspunkt.

Die klinische Umgrenzung der ekzematischen Erkrankungen ist letzten Endes von der Ätiologie und Pathogenese abhängig; solange freilich diese letzteren nicht geklärt sind, ist noch immer eine auf klinisch-morphologischer Grundlage fußende Umgrenzung und Begriffsbestimmung des Ekzems notwendig. Das gilt auch von den ekzemverwandten Dermatosen, z. B. dem Lichen chronicus Vidal, der, wie im Hinblick auf die Ausführungen des Herrn *Ehrmann* bemerkt sei, mit Krankheitsbildern, welche sekundär zu Lichenifikation führen, nicht wesensgleich erachtet werden darf.

Zweite Sitzung.

Montag,
21. Mai, 1/23 Uhr nachmittags im Anatomischen Institut.

Herr **Schumacher**-Berlin: **Zum chemischen Aufbau des Gonokokkus.** Demonstration zu der gleichnamigen Arbeit. Derm. Woch. 1922. Nr. 48.

Diskussion.

Herr **E. Hoffmann**-Bonn macht aufmerksam auf die in der Ausstellung im *Leuchtbild* eingestellten Gonokokken und erinnert an die Vorzüge dieser von ihm empfohlenen Methode zum Aufsuchen spärlicher Spirochäten, Tuberkelbacillen und anderer Erreger.

---

11. Herr **Heuck** und Herr **Lochbrunner**-München: **Komplementbindungsversuche bei Gonorrhöe.**

Der Wunsch, bei Verdacht auf Gonorrhöe mangels sicherer bakterieller Anhaltspunkte, sei es zur Angrenzung anderer nichtgonor-

rhoischer Erkrankungen, sei es zur Feststellung der Heilung einer Gonorrhöe, weitere diagnostisch klärende Untersuchungsmethoden zu gewinnen, führte zu praktischen Versuchen, durch Agglutination oder durch Komplementbindung analog der von *Wassermann*, *Neißer* und *Bruck* bei Syphilis eingeführten Komplementbindungsreaktion Antikörper im Serum an Gonorrhöe Erkrankter nachzuweisen.

Das Agglutinationsverfahren hat, nach den Mitteilungen in der Literatur, wenn auch vereinzelt Auftreten von Agglutininen (*Wildbolz* und *Bärmann* u. a.) beobachtet wurde, als diagnostisches Hilfsmittel versagt.

Im Gegensatz hierzu versprach das Komplementbindungsverfahren nach den ersten Prüfungsergebnissen von *Müller* und *Oppenheim* sowie *Bruck* bei weiterer Verfolgung und Ausarbeitung der Methodik doch möglicherweise einen Erfolg. Bei Durchsicht der Literatur wäre als Ergebnis der bisherigen Untersuchungen folgendes zu berichten:

1. Frische unkomplizierte Fälle von Gonorrhöe geben negative oder höchstens schwach positive Reaktionen.

2. Mehrere Wochen bestehende Gonorrhöen ohne Komplikationen geben nach einigen Autoren (*Dembska*, *Maderna* u. a.) ausgesprochen positives, nach anderen Untersuchern (*Watabiki* u. a.) in der Hälfte der Fälle einwandfrei positives Ergebnis.

3. Bei Epididymitis war nur in der Hälfte, bei Bartholinitis in $^1/_4$ der Fälle positives Resultat zu verzeichnen (*Lenartowicz*, *Nencioni* u. a.). Beobachtungen über den Ausfall bei Prostatitis habe ich in der Literatur nicht gefunden.

4. Die zuverlässigsten Ergebnisse liefern Fälle von gonorrhoischer Arthritis (*Müller* und *Oppenheim*, *Bruck*, *Meakins*, *Dembska*, *Lenartowicz*, *Fox* und *Salin*), es werden 80—85% positive Resultate berichtet.

Eine Erklärung für diese auch bei chronischen komplizierten Fällen gegenüber der Syphilisdiagnose durch Komplementbindung gefundenen differierenden Ergebnisse ergibt sich aus den durch Komplementablenkungsversuche (*Teaque* und *Torrey*) festgestellten biologischen Varietäten der einzelnen Gonokokkenstämme, die nur teilweise mit demselben Serum Bindung im Versuch eingehen.

Immerhin sind die Untersuchungen mittels der Komplementbindungsmethode bei Gonorrhöe im Verhältnis zur Bedeutung der Reaktion noch gering, ihre Ergebnisse noch sehr differierende und zuverlässige Kontrolluntersuchungen an großem Krankenmaterial sowie besserer Ausbau der Methode durchaus wünschenswert. Unter diesem Gesichtspunkt sind an der III. med. Abt. (Abt. f. Haut- u. Geschlechtskranke) des Krankenhauses Schwabing systematisch Komplementbindungsversuche bei Gonorrhöe und Studien über die Methodik eingeleitet worden, deren bisheriges Ergebnis kurz unterbreitet werden soll:

Versuche mit den im Handel befindlichen Vaccinen ergaben, daß die Reaktion auffallend unspezifisch und in ihren Resultaten für praktische Verwendung zu schwankend war. Der bei diesen Vaccinen übliche Zusatz eines Desinfiziens wie Phenol dürfte wohl eine für unsere Versuche unerwünschte Veränderung der Eiweißkörper der Gonokokken verursacht haben. Auf Ersuchen erhielten wir von den Höchster Farbwerken Gonargin mit 5000 Millionen Keimen in 1 ccm ohne solchen Zusatz. Da sich beim Belassen der Gonokokken in der Vaccine stark hemmende Wirkung, außerdem unspezifische Komplementablenkung ergab, stellten wir aus dieser Vaccine durch Entfernung der Gonokokken durch Zentrifugieren ein Antigen her, das in einer Verdünnung von 1 : 5 NaCl keine hemmenden Eigenschaften mehr zeigte. Aber selbst bei dem in solcher Weise hergestellten Antigen ergab die Erfahrung, daß nicht jede Serie der in gleicher Weise hergestellten Vaccine gleich gutes Antigen lieferte, es traten vielmehr bei einer anderen Sendung von Gonargin stark hemmende Eigenschaften auf, die die Verwendung desselben für Komplementbindungsversuche unbrauchbar machten. Die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens ist nicht ohne weiteres zu erklären, möglicherweise hängt dies mit Veränderung der Mengenverhältnisse der einzelnen Eiweißstoffe der Gonokokken bei kultureller Züchtung und Verarbeitung zu Vaccine zusammen, ein Verhalten, das in der Literatur ebenso wie die Abnahme der Färbbarkeit der Gonokokken mit Methylenblau (*Buschke* und *Harry*) durch die Abnahme der Menge der sauren Eiweiße und Nucleine erklärt wird. Bei Verwendung solcher offenbar degenerierter Gonokokken treten vielleicht solch unspezifische Reaktionen auf.

Des weiteren zeigte sich, daß bei den Versuchen nur selten stark positive Reaktionen im Sinne einer kompletten Hemmung zu erzielen war. In der Annahme, daß bisweilen für den serologischen Nachweis zu geringe Mengen Antikörper gebildet werden, wurde die doppelte Menge des bei der *Wassermann*schen Syphilisreaktion verwendeten Serums in den Versuch eingestellt und gleichzeitig die Komplementmenge auf 0,3 ccm des dort verwendeten Komplementes beschränkt. Notwendig wurde hierdurch eine Erhöhung der Konzentration des bei der zweiten Phase der WaR. verwendeten Amboceptors. Es zeigte sich nämlich, daß die 4fache Menge des beim Vorversuch zur WaR. mit 0,5 ccm Komplement nach 20 Minuten eben noch völlig lösenden Amboceptors zur Lösung der Extraktkontrollen dieser modifizierten Versuchsanordnung nötig war, so daß sich die Untersuchung auf Gonorrhöe ohne besonderen Vorversuch neben der WaR. ausführen ließ.

Die Zahl der auf diese Weise untersuchten Sera erstreckt sich bis jetzt nur auf 122 Fälle, da ein Teil des erhaltenen Gonargins stark hemmend und unbrauchbar war und sich die Lieferung weiterer Vaccine

durch die Besetzung der Rheinlande und die dadurch veränderten Verkehrsverhältnisse verzögerte.

Über die Ergebnisse sei folgendes berichtet:

Von *sicher nicht an Gonorrhöe erkrankten Personen* wurden insgesamt 51 auf Komplementbindung geprüft. *Stark positive Resultate* +++ *und* ++++ *zeigte sich in keinem der Fälle,* nur +(+) bei einem, + bei 3 und negatives Resultat bei 47, in Prozenten ausgedrückt +(+) 2%

+ 6%

0 92%.

Der Patient, bei dem +(+) Hemmung der Hämolyse auftrat, war wegen ausgedehnter Scabies und Varicen an beiden Beinen im Krankenhaus. Ein bestehende und überstandene Gonorrhöe beweisender Befund konnte nicht erhoben werden.

Bei dem nur kleinen Prozentsatz schwacher Hemmungen ist dieses Ergebnis als ein praktisch günstiges zu betrachten, um so mehr als diese Sera alle von Kranken stammen, die mit irgendeinem Leiden behaftet waren und an zum Teil schweren Erkrankungen litten, wie Krebs, offener Lungentuberkulose, chronischem Gelenkrheumatismus, Syphilis, Ulcus molle phagedaenicum, Muskelrheumatismus, ferner an verschiedenen Hautkrankheiten, wie Impetigo, Scabies, Ekzem, Furunculose usw.

Bei den Fällen mit nachgewiesener Gonorrhöe zeigte sich folgendes:

Bei *Gruppe A* (*unkomplizierte Gonorrhöen*) — *27 Fälle* — hatten wir einmal *akute und subakute Gonorrhöen, 22 Fälle*; von diesen fanden sich 1 Fall +, 1 Fall ++(+), die übrigen 20 Fälle zeigten negatives Resultat.

Ferner *chronische Gonorrhöen* — 5 Fälle —, die sämtlich +++ bis ++++ waren.

Bei *Gruppe B* (*Gonorrhöen mit Komplikationen*) — *32 Fälle* — waren *10 Fälle von Epididymitis,* von diesen reagierten 2 Fälle + bzw. negativ, 8 Fälle mittelstark bis stark positiv. *4 Fälle von Adnexitis,* die alle +++(+) oder ++++ zeigten, und *4 Fälle von Arthritis,* 1 davon war ++, 3 davon ++++, sowie *10 Fälle von Prostatitis,* von diesen reagierten auffallenderweise 3 negativ, 3 ++, 1 +++, die übrigen 3 ++++.

Bei einem kleineren Prozentsatz der Fälle mit Komplikationen (Epididymitis, Prostatitis) sehen wir also keine Komplementbindung, bei denen doch, wenn die Reaktion als spezifisch angesehen werden soll, unbedingt ausgesprochen positive Resultate sich hätten finden müssen, eine Forderung, die selbstverständlich bei frisch infizierten Fällen, bei denen genügende Antikörperbildung noch nicht eingetreten ist, nicht gestellt werden kann. Die Erklärung dafür liegt wohl in

dem von verschiedenen Autoren festgestellten und vorher bereits erwähnten differenten biologisch-serologischen Verhalten einzelner Gonokokkenarten, das so ausgesprochen ist, daß mit Hilfe der Komplementbindung Gruppeneinteilung vorgenommen werden konnte. Es muß das verwendete Antigen offenbar die zur Bindung der spezifischen Antikörper jeweils notwendigen artverwandten Gonokokken oder deren Extrakte enthalten, und es erscheint als eine Hauptforderung bei Fortsetzung der Versuche jedes Serum mit verschiedenen Antigenen zu prüfen, um so mit größerer Wahrscheinlichkeit Bindung mit der dem Antikörper entsprechenden Gonokokkenart zu erreichen.

Was die Frage anbetrifft, wie lange Antikörper nach überstandener Gonorrhöe nachweisbar sind, so liegt die Schwierigkeit, ein zuverlässiges Ergebnis zu erhalten, darin, daß bei den mit Komplikationen eingetretenen Fällen heute durchweg therapeutische Vaccineinjektionen vorgenommen werden, die den Nachweis der natürlichen durch die Infektion bedingten Antikörper erschweren.

Nach überstandener Gonorrhöe ist damit positiver Ausfall der Komplementbindungsreaktion nicht für die Frage der Heilung der Gonorrhöe zu verwerten, negativer Ausfall ist nur dann zu verwerten, wenn zuvor mit dem gleichen Antigen Antikörpergehalt nachgewiesen werden konnte.

Zusammenfassend ist als *Resultat unserer bisherigen Versuche* zur Nachprüfung der praktischen Brauchbarkeit der Komplementbindungsmethode bei Gonorrhöe folgendes zu sagen:

1. Das Gonargin Höchst ohne Phenolzusatz hat sich in den meisten Versuchsanordnungen als brauchbar erwiesen, die Gonokokken sind durch Zentrifugieren zu beseitigen, es empfiehlt sich, die doppelte Menge des sonst bei der *Wassermann*schen Reaktion verwendeten Serums einzustellen und gleichzeitig die Komplementmenge auf 0,3 ccm zu beschränken, der Amboceptor ist in 4facher Stärke des beim Vorversuch für die *Wassermann*sche Luesreaktion nach 20 Minuten eben noch lösenden Titers zu verwenden.

2. Bei nicht an Gonorrhöe Erkrankten ergab sich in keinem der Fälle eine irgendwie ausgesprochen positive Reaktion.

3. Bei nachgewiesener Gonorrhöe mit Komplikationen oder nach längerem chronischem Verlauf zeigten fast 80% stark bis mittelstark positive Reaktion, ca. 20% schwach positiven oder negativen Ausfall.

4. Um bei vorhandener Gonorrhöe höheren Ausfall eines positiven Ergebnisses zu erzielen, erscheint uns die Nachprüfung eines jeden Serums mit möglichst verschiedenen Antigenen, um den homologen Gonokokkenstamm mit größerer Sicherheit zu binden, ein notwendiges Erfordernis.

5. Nach therapeutischer Vaccineanwendung ist die Komplementbindungsmethode praktisch zwecklos.

6. Für die Frage der Heilung der Gonorrhöe nach deren klinischer Abheilung ist ein positiver Ausfall der Komplementbindungsmethode nicht zu verwerten, ein negativer Ausfall nur dann, wenn zuvor mit dem gleichen Antigen Antikörper ausgesprochen nachgewiesen worden waren.

Die Komplementbindungsmethode bei Gonorrhöe ist somit bisweilen gerade bei den diagnostisch schwierigen und unklaren chronischen Fällen von Nebenhodenschwellung, Prostatitis, Arthritis, Adnexitis usw., bei denen Gonokokkennachweis nicht erbracht werden kann, und zur Abgrenzung gegenüber nichtgonorrhoischen ähnlichen Erkrankungen praktisch vom hohen Wert und unbedingt als diagnostisches Hilfsmittel mit heranzuziehen. Die Methodik bedarf zur Klärung der immer noch auffallenden Versager bei vorhandener Gonorrhöe und zur Verbesserung der Resultate weiteren Studiums.

---

12. Herr **Hitzelberger**-München: **Erfahrungen bei gonorrhoischer Nebenhodenentzündung mit der Methode Zirn.**

Auf lokalchirurgischem Wege die für den Patienten langdauernde und schmerzhafte gonorrhoische Epididymitis rasch und erfolgreich zu bekämpfen, haben sich vielfach moderne Venerologen zum Ziel gesetzt. Ich erinnere an die Punktion des entzündeten Nebenhodens mit leichter Aspiration nach *Bärmann* und *Schindler*, an die Schlitzung der Tunica vaginalis nach *Bruck*; *Asch* injiziert mitten in die erkrankte Drüse 1—2 ccm Elektrargol und berichtet über prompte Erfolge, ja Abortivheilungen im Anfangsstadium, eine Methode, die von anderer Seite, unter Anerkennung ihrer Wirkung, als zu schmerzhaft verlassen wurde.

Keine der erwähnten Methoden wurde an unserer Klinik geübt; es wurde bis in die neuere Zeit hinein konservativ behandelt unter Heranziehung von Vaccine- und Proteinkörpertherapie. Über eine seit etwa $^3/_4$ Jahren jedoch geübte intrascrotale Behandlungsweise sei an dieser Stelle berichtet, die *C. Zirn* als spezifische Behandlungsmethode der gonorrhoischen Epididymitis (Dermatol. Wochenschr. 1921, Nr. 29) angegeben hat.

Er ging dabei von dem Gedanken aus, den Kampf des entzündeten Gewebes gegen die Gonokokken durch bereits vorgebildete, spezifisch wirkende Antitoxine zu unterstützen und suchte diese an den entzündeten Herd selbst heranzuführen. Er injizierte um Nebenhoden und Samenstrang herum 40—60 ccm Serum von Epididymitisrekon-

valeszenten und will damit geradezu überraschende Erfolge erzielt haben. Die Schmerzen ließen nach $^1/_2$—1—2 Stunden völlig nach, die Schwellung ging vielfach bei beginnenden Fällen in 1—2 Tagen bis auf eine haselnußgroße Verhärtung zurück, so daß die Patienten aufstehen und ihrem Beruf nachgehen konnten. Vorhandenes Fieber fiel ab. Wegen vielfacher Schwierigkeiten der Serumgewinnung verwandte er in der Folge auch Eigenserum bzw. er injizierte 0,25—0,5 Arthigon *Bruck* in 40 ccm physiologischer Kochsalzlösung, wobei er sich von dem Gedanken leiten ließ, durch diese örtliche Vaccineinjektion eine gesteigerte Antitoxinbildung anzuregen. Er bezeichnet diese Art zwar als etwas weniger wirksam als jene mit Rekonvaleszentenserum, machte aber auch damit so gute Erfahrungen, daß er sie der Öffentlichkeit empfahl. An unserer Klinik kam (einige Fälle von Eigenserum abgesehen) ausschließlich die Arthigon-NaCl-Methode zur Anwendung. Erfahrungen mit Rekonvaleszentenserum stehen nicht zur Verfügung. Über die ersten 20 so behandelten Fälle hat *Kleb* in einer Dissertation berichtet, es reihen sich hieran die Beobachtungen von weiteren 40 Fällen.

Es erwies sich als zweckmäßig, die Injektion nicht zu weit proximal, d. h. vielleicht auf halber Höhe des Hodensackes, unter Vermeidung der Nähe des Samenstranges, zu machen, weil wir bei höher gelegener Einstichstelle öfters ziemlich beträchtliche Schmerzen oberhalb des Leistenbandes konstatieren mußten, die geradezu an eine appendicitische Reizung denken ließen, ihre zwanglose Erklärung jedoch in einer aufgetretenen Funiculitis fanden. Wir injizierten im allgemeinen nur an einer Stelle; die richtige Tiefe schien dann erreicht zu sein, wenn die injizierte Flüssigkeit sich gleichmäßig nach allen Seiten hin verteilte, d. h. wenn der Spaltraum zwischen parietalem und visceralem Blatt der Tunica vaginalis getroffen war. Eine Wiederholung der Injektion war so gut wie nie nötig.

Die Patienten gaben vielfach nach 1—2 Stunden spontan an, daß das Spannungsgefühl und die Schmerzen, wo nicht bereits geschwunden, so doch hochgradig gemildert waren; sonst trat die Wirkung innerhalb der ersten 12 Stunden auf; zwar kam es am Abend desselben Tages, wo nicht schon vorher Fieber vorhanden war, zu durchaus erträglichen Temperaturen von im Mittel 38—38,5°, die aber am nächsten bis übernächsten Tage zur Norm zurückkehrten.

Einen wesentlichen prompten Einfluß (gerade in den beginnenden Fällen) auf die Schwellung jedoch konnten wir im Gegensatz zu *Zirn* nicht feststellen, so daß wir von der abortivierenden Wirkung, wie *Zirn* sie beschreibt, nicht überzeugt sind; zwar ging auch die Schwellung im Vergleich mit konservativer Behandlung verhältnismäßig rasch zurück. In einem Falle erlebten wir ein völliges Versagen, in einem weiteren hatte Patient subjektiv das Gefühl der Verschlechterung.

Einen Maßstab für die Brauchbarkeit der Methode gibt die zeitliche Differenz an, die zwischen dem Erkrankungstag liegt und dem Termin, an welchem ohne Gefahr einer Verschlimmerung mit der lokalen Therapie begonnen werden kann. Als Mittel errechneten wir bei Methode *Zirn*, ohne Rücksicht darauf, wie lange die Nebenhodenentzündung schon vor Krankenhauseintritt bestand, 8 Tage, während wir bei Einsicht in die Krankenblätter früherer Jahre unter konservativer Behandlung bei gleichbleibenden Bedingungen zu einem Mittelwert von knapp 14 Tagen gelangten, ein Ergebnis, das bei den heutigen erheblichen Krankenhaustageskosten nicht ohne Bedeutung ist.

Aus äußeren Gründen waren wir leider nicht in der Lage, die Angabe *Zirns* nachzuprüfen, daß durch seine Behandlungsweise bei doppeltseitiger Epididymitis die Gefahr der Azoospermie verringert werde. Denkbar wäre es, daß bei dem raschen Ablauf der Entzündung die narbigen Verlötungen der Samenkanälchen hintangehalten werden. Sämtliche (5) doppeltseitigen Nebenhodenentzündungen reagierten gleichmäßig gut.

Wie man sich die Wirkungsweise der Methode vorzustellen hat, ob man mit *Zirn* an die Anregung einer gesteigerten Antitoxinbildung denken mag oder ob man sich den Vorgang rein physikalisch etwa durch die Ruhigstellung des entzündeten Organs durch den Flüssigkeitsmantel (vgl. Ruhigstellung der Lunge durch ein pleuritisches Exsudat) erklären soll, mag dahingestellt bleiben. Ob man nicht vielleicht das gleiche Resultat erhalten könnte durch Injektion von Kochsalzlösung allein, ohne Arthigon? Sollte die Wirkung aber, wie *Zirn* angibt, bei Rekonvaleszentenserum eine wesentlich promptere sein, müßte man doch wohl den dabei tätigen immunisierenden Kräften, was nicht anzunehmen ist, die Hauptschuld zuschieben.

Zieht man das Fazit aus der zwar noch ziemlich kleinen Beobachtungsreihe, so ergibt sich, daß die Methode *Zirn* bei geeigneter Technik in der Mehrzahl der Fälle eine prompte Schmerzbeseitigung bzw. Schmerzlinderung, rascheres Zurückgehen der entzündlichen Schwellung als bei konservativer Therapie gewährleistet, wodurch man in die Lage versetzt wird, um ein gutes früher mit der lokalen Harnröhrentherapie einzusetzen. Sie bringt uns somit in der Behandlung der gonorrhoischen Nebenhodenentzündung um ein befriedigendes Stück vorwärts und bedeutet eine Bereicherung unserer therapeutischen Mittel gegen diese hartnäckige und schmerzhafte Erkrankung.

---

13. Herr **Habermann**-Köln: **Die Röntgentherapie der gonorrhoischen Komplikationen.**

Es wurden Versuche mit Röntgentiefenbestrahlungen, insbesondere bei hartnäckigen periurethralen Infiltraten, Folliculitiden und Caverni-

tiden mit positivem Gonokokkenbefund, vorgenommen, bei denen vorher monatelang fortgesetzte Anwendung anderer Methoden (Massage, Dehnungen, Diathermie, Vaccinebehandlung) sich erfolglos erwiesen hatten. Die Dauer der Erkrankung schwankte zwischen 1 Jahr und 4 Monaten. Der Bestrahlung wurde eine spezifische Sensibilisierung in Form einer Vaccineeinspritzung von 20 Millionen Keimen intramuskulär 24 Stunden vorausgeschickt. Ferner wurde noch 10 Minuten vor der Bestrahlung nach Wasserstoffsuperoxydausspritzung eine Adrenalinlösung von 1 : 25 000 in die Urethra eingespritzt, um die Schleimhaut zu desensibilisieren. Die Silbersalzbehandlung wurde 4 Tage vor der Bestrahlung weggelassen bzw. durch schwache Lösung von Kali permanganic. ersetzt, unmittelbar nach der Bestrahlung aber wieder aufgenommen, da gewöhnlich eine vermehrte Ausschwemmung von Gonokokken beobachtet worden war. Ebenso wurden Massage und Dehnungen fortgesetzt. Die Dosierung belief sich auf $^1/_4$—$^1/_2$ ED unter 4 mm Filter. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Abdeckung der Testikel zugewandt, welche nach *Lenk* zur Vermeidung der Streustrahlenwirkung aus dem Körperinnern nicht nur an der Oberfläche abgedeckt, sondern in Bleitüten eingehüllt werden. In 6 von 11 Fällen konnte bis zu 14 Tagen nach der Bestrahlung das dauernde Verschwinden der Keime festgestellt und die Heilung auch durch verschiedene Reizmethoden gesichert werden. Die Resorption der palpablen Infiltrate wurde durch die Bestrahlung merkbar beschleunigt. Bei Prostatitis und Epididymitis hält *Habermann* die Röntgenbehandlung im allgemeinen nicht für angebracht.

Diskussion.

Herr **Mucha**-Wien hat in zwei Fällen nach wiederholter Silbersalvarsanbehandlung ausgesprochene allgemeine Argyrie beobachtet, die Menge des einverleibten Silbersalvarsans betrug in jedem Falle ca. 15 g.

Herr **Galewsky**-Dresden macht aufmerksam auf die Röntgenbehandlung chronischer, schwer beeinflußbarer Infiltrate der Urethra, insbesondere der Periurethritiden. Er hat in zwei derartigen Fällen, bei denen die Dehnbehandlung versagte, durch Röntgenbehandlung ein Zurückgehen der Infiltrate erzielt. Gleichzeitig wurden heiße Spülungen und Injektionen mit Gonokokkenvaccine gemacht.

---

14. Herr Krebs-Leipzig: Richtlinien in der Gonorrhöebehandlung der Frauen.

Erscheint an anderer Stelle.

---

15. Herr Perutz-Wien: Beiträge zur experimentellen Pharmakologie des männlichen Genitale.

Siehe Nr. 100, S, 385.

16. Herr **Scholtz**-Königsberg: **Neue Wege zur Abortivbehandlung der Gonorrhöe.**

Meine Herren! Ich möchte Ihnen über eine Behandlungsart der Gonorrhöe berichten, die es möglich macht, einen vollentwickelten frischen Tripper innerhalb von etwa 8 Tagen mit etwa ebenso großer Sicherheit zu heilen, wie das bisher durch eine etwa 4wöchige Protargolbehandlung und dergleichen der Fall war, und zwar nicht etwa durch eine komplizierte Methode, sondern durch eine ganz einfache Injektionsbehandlung. Wegen der praktischen Bedeutung möchte ich Sie schon heute mit dieser Behandlungsmethode bekannt machen, obwohl wir die Behandlungsform noch nicht in allen Einzelheiten ausgearbeitet haben und noch nicht feststellen konnten, worauf die überraschende Wirkung des angewandten Medikamentes eigentlich beruht.

Ehe ich auf die neue Behandlungsart näher eingehe, möchte ich einige Bemerkungen über die bisherige Wirkungsweise der antibakteriellen Behandlung vorausschicken. Sie alle werden mir wohl darin beistimmen, daß seit Einführung der antibakteriellen Behandlung durch *Neißer*, insbesondere der Anwendung der sog. organischen Silberpräparate, keine sehr erheblichen Fortschritte in der Behandlung der akuten Gonorrhöe gemacht worden sind. *Neißer* versuchte dabei bekanntlich der Gonorrhöe oder besser der Gonokokken dadurch Herr zu werden, daß er nach Heilmitteln suchte, die im Reagensglas schon bei verhältnismäßig schwacher Konzentration eine möglichst starke abtötende Wirkung dem Gonokokkus gegenüber entfalteten, von der Harnröhrenschleimhaut dagegen in verhältnismäßig hoher Konzentration vertragen wurden und dabei die Fähigkeit hatten, mehr oder weniger gut in das lebende Gewebe einzudringen, um auch die in der Tiefe der Schleimhaut sitzenden Gonokokken erreichen zu können.

Im Laufe der Zeit sind wir mehr und mehr von der Vorstellung abgekommen, daß die Wirkung der organischen Silberpräparate, z. B. des Protargols, einzig und allein oder auch nur vorzugsweise auf der unmittelbaren Abtötung der Gonokokken beruht, sondern glauben, daß die Wirkung des Medikamentes auf das Schleimhautepithel von mindestens ebenso großer Bedeutung ist. Wir kamen zu dieser Ansicht wesentlich auf Grund folgender Beobachtung: Wenn es unter Anwendung von Protargollösung rasch zu einem Verschwinden der Gonokokken im gonorrhoischen Schleimhautsekret kommt, so hat sich stets ein eigentümlicher aus zerfallenen Leukocyten bestehender Eiter, den wir als Silbereiter bezeichnen, gebildet. Tritt die Bildung von Silbereiter jedoch nicht ein, so bleiben auch fast ausnahmslos Gonokokken mehr oder weniger reichlich nachweisbar. Wechselt man nun in einem solchen Falle, in dem Protargol selbst in verhältnismäßig starker Konzentration,

sagen wir 1%ig, versagt hat, das Medikament und nimmt an Stelle des Protargols eine verhältnismäßig schwache Lösung von Argentum nitricum etwa 1 : 3000, so pflegt in der Regel sofort ein Umschwung einzutreten. Es bildet sich Silbereiter, und die Gonokokken verschwinden rasch. Das Versagen der Protargollösung läßt sich in solchem Falle also nicht etwa durch das Vorhandensein besonders widerstandsfähiger Gonokokken oder durch den versteckten Sitz der Gonokokken erklären, denn sonst hätte auch die Höllensteinlösung versagen müssen, sondern es muß das Versagen der Protargollösung darin liegen, daß die Schleimhaut nicht in richtiger Weise auf die Einspritzung reagiert.

Wir suchten infolgedessen nach Heilmethoden, durch welche die Schleimhaut in besonders günstiger Weise für die Heilung der Gonorrhöe beeinflußt würde. Diese Versuche führten zunächst zur *Behandlung mit intravenösen Traubenzuckerinjektionen, verbunden mit der üblichen Protargolbehandlung*, und es wurde auf diese Weise auch eine erhebliche Abkürzung bei der Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoea anterior acuta erzielt, indem bei gleichzeitiger Anwendung intravenöser Traubenzuckerinjektionen die Heilung mit etwa ebenso großer Sicherheit in 12—14 Tagen erreicht werden konnte wie sonst durch eine etwa 4wöchige Protargolbehandlung. Über diese Versuche habe ich zusammen mit Herrn Dr. *Richter* berichtet (Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 50, und Klin. Wochenschr. 1. Jg., Nr. 36), so daß darauf hier nicht näher eingegangen zu werden braucht.

Immerhin war diese Behandlung für den Patienten umständlich und dabei auch teuer, so daß wir nach weiteren wirksamen Behandlungsarten suchten. Einer meiner Assistenten, Herr Dr. *Richter*, kam dabei auch auf den Gedanken, Salvarsanlösung zu Einspritzungen in die Harnröhre zu verwenden, da bekanntlich auch die lokale Anwendung von Salvarsanlösungen auf bakterielle Schleimhauterkrankungen (Stomatitis) manchmal günstig zu wirken scheint. Bei der Verwendung von Neosalvarsan, Salvarsannatrium und auch gewöhnlichem Silbersalvarsan erzielte er keine erheblichen Erfolge, während die Anwendung von *Neosilbersalvarsan*[1]) zu ganz überraschenden Resultaten führte. Die Gonokokken verschwinden nach Einspritzungen von Neosilbersalvarsan wie mit einem Schlage, gewöhnlich schon nach der 2. Injektion dauernd, die Sekretion läßt nach und wird stark epithelial. Die Injektion selbst verursachte fast gar keine Beschwerden, wenn man über eine Konzentration von 0,6—0,7 zu 200 nicht hinausging. Die Einspritzung wurde 4—5mal täglich vorgenommen und jede Injektion 10 Minuten zurückgehalten. Nur einmal sahen wir bei Verwendung von 0,8 zu 200 vorübergehend etwas stärkere Reizerscheinungen. In dieser Weise

[1]) Verwandt wurde fast ausschließlich ein altes von dem Georg-Speyerhaus später zurückgezogenes Neosilbersalvarsan Nr. 3 und Nr. 5.

wurden im ganzen 20 *unkomplizierte frische* Tripperfälle behandelt. Bei den meisten lag die Infektion 5—7 Tage, bei einigen etwas länger zurück. 2 Fälle wurden nur 4 Tage lang, 7 Fälle 5 Tage, 9 Fälle 6 Tage und 2 etwas ältere Fälle 8 und 9 Tage lang behandelt. Im ganzen wurde 17 mal Heilung erzielt, bei 3 Kranken kam es zu Rückfällen, und zwar 1 mal nach 4tägiger, 1 mal nach 5tägiger und 1 mal nach 6tägiger Behandlung. Fast alle Fälle konnten sowohl mit Arthigon als auch noch mit Knopfsonde und Perhydrol-Argentumlösung provoziert werden, eine Provokationsform, die sich uns stets als sehr zuverlässig erwiesen hat. 3 Patienten blieben nach Aussetzen der Behandlung fort und kamen nicht mehr zur Provokation, teilten uns aber schriftlich mit, daß sie völlig geheilt seien. Die Heilung der 17 Fälle ist also in zuverlässiger Weise festgestellt worden.

Worauf die Wirkung beruht, vermögen wir noch nicht sicher zu sagen. Das Salvarsan an sich ist es nicht, aber auch das kolloidale Silber dürfte nicht die alleinige Ursache sein, wenigstens habe ich früher durch Injektionen von Argentum colloidale (1%ig) keine nennenswerte Wirkung bei Gonorrhöe gesehen.

Wenn, wie wir glauben, die Heilwirkung bei dieser Behandlungsmethode nicht oder nicht in erster Linie durch direkte Abtötung der Gonokokken durch das Neosilbersalvarsan, sondern erst indirekt durch die Beeinflussung des Schleimhautepithels zustande kommt, so wäre das natürlich auch von prinzipieller Bedeutung, denn es würde zeigen, daß man bakterielle Schleimhautinfektionen durch eine derartige Beeinflussung des Schleimhautepithels in außerordentlich wirksamer Weise beeinflussen kann.

Herr Dr. *Richter* wird in nächster Zeit noch ausführlich über unsere Versuche berichten.

---

17. Herr **Oelze**-Leipzig: **Gonorrhöebehandlung innerhalb der Urethralschleimhaut.**

Demonstration eines neuen Instrumentariums[1]), das gestattet, unter genauer optischer Kontrolle Flüssigkeitsmengen innerhalb der Urethralschleimhaut einzuspritzen. Die Erfahrung zeigte, daß sich auf diese Weise erhebliche Quantitäten von medikamentösen Lösungen in die erkrankte Schleimhaut selbst hineinbringen lassen. Diese „Therapia intramucosa urethrae“ ist also eine flächenhafte, im Gegensatz zu der bisherigen endoskopischen Therapie, die ein, der Natur der Sache nach, lückenhaftes therapeutisches Mosaik ergab.

[1]) Hersteller C. G. Heynemann, Leipzig.

---

18. Frau **Oelze-Rheinboldt**-Leipzig: **Portiobestrahlung bei Gonorrhöe und Fluor.**

Von den verschiedenen Bestrahlungsmethoden verwandte ich in meiner Praxis besonders den *Zeiss*schen Bestrahlungsapparat nach Prof. *Engelhorn*. (Nähere Beschreibung: *E. Engelhorn*: „Über eine neue Bestrahlungsmethode in der Gynäkologie", Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 46, S. 1481—1483.) Bei vielen Fällen zeigte sich, daß Fluor günstig beeinflußt wurde. Bei gonorrhoischer Erkrankung stellt die Bestrahlung ein beachtenswertes Adjuvans dar; in einigen Fällen allerdings blieb der Erfolg aus. Ganz ausgezeichnet ist die Wirkung der *Engelhorn*-Bestrahlung zur Beseitigung von Erosionen und Ulcerationen (nicht maligner und spezifischer Art) an der Portio.

Filmvorführung

im Sendlingertorlichtspiel, Dienstag, 22. Mai, 8 Uhr früh:

19. Herr **Arzt**-Wien: **Das v. Hebrasche Wasserbett und seine Verwendung.** (Der Film wurde von der Bundesfilmhauptstelle in Wien hergestellt.)

Nach einem kurzen Überblick über die *Geschichte* des Wasserbettes und seine erste praktische Verwendung durch *Ferdinand v. Hebra* wird die *Einrichtung* der Wasserbettstation an der Klinik *Riehl*, die Bereitung der Lagerstätte und das Lagern der Kranken vorgeführt. In der *Dermatologie* findet diese Therapie bei ausgedehnten Dermatosen, vor allem Pemphigus und insbesondere bei den Verbrennungen, bei entsprechender Indikationsstellung Verwendung. Die *Chirurgen* verwenden das Wasserbett bei Phlegmonen und vereiterten Wunden. Vorführung der entsprechenden Fälle, Anlegung eines Extensionsverbandes im Wasserbett.

---

20. Herr **Arzt**-Wien: **Die Mikrosporie** (I. Akt). (Der Film wurde von der Bundesfilmhauptstelle in Wien hergestellt.)

Vorführung der wichtigsten Hyphomykosen: *Trichophytie*, *Favus* und *Mikrosporie*. Übersicht über die *Geschichte* der Mikrosporie, ihre Entdeckung 1843 durch *Gruby*, ihre Wiedererkennung als selbständige Erkrankung 1892 durch *Sabouraud*. Die *Epidemiologie* der Krankheit, ihre Verbreitung vom Westen nach dem Osten mit Angabe des zeitlichen Auftretens in den einzelnen Ländern und Städten und ihre Feststellung durch verschiedene Forscher. Die *zahlenmäßige Verbreitung* der Erkrankung über die einzelnen Wiener Stadtbezirke. Eine ausführliche Darstellung erfährt die *Klinik* der Mikrosporie vorwiegend durch

Wiedergabe von Naturaufnahmen, teils durch reproduzierte Bilder und Moulagen. Neben *typischen* klinischen Bildern werden auch die bei der letzten Epidemie beobachteten *Abweichungen* vom normalen Krankheitsbilde, und zwar die diffuse Form, halbe Hautherde, ganze Hautherde, Irisformen, Pityriasis rosea-ähnliche Krankheitsbilder und einzelne Raritäten, wie vesico-pustulöse und krustöse Kopfmikrosporien und die gerade in Wien beobachteten Allgemeinexantheme bei dieser Erkrankung, der *Lichen microsporicus*, gezeigt. Im Anschluß an die Allgemeinexantheme erfolgt eine kurze Erörterung der *Allergieverhältnisse*, die durch lokale Reaktionen nach Trichophytininjektionen und durch die *Moro*-Probe sowie durch Allgemeinreaktionen (Fieberanstieg) zur Darstellung gebracht werden. Die so außerordentlich wichtige, doch schwierige *Differentialdiagnose* wird an Vergleichsbildern von Trichophytie, Favus und krustösem Ekzem, gleichzeitig neben einer typischen Mikrosporie gezeigt, durchgeführt. (Von der Vorführung des 2. und 3. Aktes wurde wegen Zeitmangel Abstand genommen.)

---

21. Herr **Schereschewsky**-Berlin: **Demonstration zur originären Kaninchensyphilis und Luesprophylaxe.**

Schereschewsky demonstriert im Film verschiedene Krankheitsformen der originären Kaninchensyphilis und Methoden zur Übertragung dieser Erkrankung, neben Methoden zur Prüfung von antiluetischen Schutzmitteln. Es wird die grundlegende Methode an der Affenstirn mit menschlichem Material und das nachträgliche Auftragen der zu prüfenden Salbe auf eine der beimpften Hälften dieser Stirn gezeigt. Eine weitere Methode mit Material von originärer Kaninchensyphilis wird mittels Glascapillare am Kaninchengenitale ausgeführt. Mikrokinomatographisch sind Spirochäten aus menschlichen Erkrankungsformen, aus Reinkulturen des Vortragenden α-Refrigenzspirochäten festgehalten. Es folgt dann ein Teil aus einem für Lehrzwecke hergestellten Film, welcher die Entnahme des Spirochätenmaterials und eine Salvarsaninjektion in Großaufnahmen anschaulich macht. Das praktisch wichtige Resultat der Schutzmittelprüfung ist, daß sämtliche Quecksilberpräparate keine befriedigenden Abtötungen der Spirochäten bewirken, insbesondere, wenn sie auf ein menschliches Syphilom gebracht und nach 24 Stunden untersucht werden. Mit dieser Methode könnte nur mit einer hochprozentigen Chininsalbe (Duanti *E. Merck*) volles Abtöten des Spirochäten konstatiert werden.

Dritte Sitzung.

Dienstag,

den 22. Mai, 9 Uhr vormittags im Anatomischen Institut.

22. Herr **E. Hoffmann** und Herr **Schreus**-Bonn: **Über Spätschädigungen des Bindegewebes nach gefilterten Röntgendosen (Ulcus phagedaenicum und sklerodermähnliche Erkrankung).**

Vortragende berichten über *Röntgenspätschädigung* an beiden Unterschenkeln, die nach 4 Bestrahlungen zu 20 × 4 mm Al. auftrat, welche im Laufe eines $^1/_2$ Jahres wegen Erythema induratum gegeben worden waren. Reaktionen nach den Bestrahlungen waren niemals bemerkt worden. 1 Jahr nach der letzten Bestrahlung *großes phagedaenisches Ulcus* links nach Stoß; $^1/_2$ Jahr später auch am rechten Bein indurativer Prozeß mit Anzeichen einer echten Sklerodermie, die auch histologisch festgestellt wurden. *Periarterielle Sympathektomie* nach *Lériche* an der Poplitea des linken Beines bewirkte nicht nur Besserung des Ulcus, sondern es trat auch Rückgang der sklerodermieähnlichen Induration rechts ein, der vielleicht mit der Operation in Zusammenhang zu bringen ist. — Der Vortrag erscheint ausführlich in der *Strahlentherapie*.

Diskussion.

Herr **E. Hoffmann**-Bonn weist darauf hin, daß die Sympathektomie nicht nur das Röntgenulcus, sondern auch die ganz sklerodermieähnliche Erkrankung auf dem *nicht* operierten Bein anscheinend beeinflußt hat, so wie es *Kreibich* aus theoretischen Gründen für möglich erklärt hat.

Herr **Galéwsky**-Dresden berichtet ebenfalls über Spätschädigungen des Bindegewebes nach Röntgenbestrahlung, und zwar hat er insbesondere nach wiederholten Bestrahlungen der Psoriasis, zu der ja die Patienten immer drängen, noch 4 Jahre nach der Belichtung Röntgendermatitis auftreten sehen. Er warnt deshalb ganz besonders vor wiederholten Bestrahlungen von Hautkranken mit Röntgenstrahlen in den Fällen, bei denen man auch ohne diese auskommen kann.

Herr **Justus**-Budapest. Ich möchte zur Therapie der Röntgenschädigungen kurz beitragen: schmerzhafte Ulcerationen lassen sich sehr gut heilen, wenn selbe mit starker *Cosme-Paste* gründlich ausgeätzt wurden. Die Prozedur ist nur in den ersten 24 Stunden schmerzhaft. Die Heilung erfolgt nach Reinigung des Geschwüres unter linden Salben. Gegen Röntgenatrophie mit Teleangiektasien haben sich andauernde Bestrahlungen mit dunklen Wärmestrahlen sehr bewährt.

Herr **Hahn**-Hamburg berichtet über Spätschädigungen nach Röntgenbestrahlungen. In dem ersten Falle handelte es sich um ein operiertes Mammacarcinom, das postoperativ prophylaktisch mit Röntgenstrahlen behandelt wurde. Nach etwa 8 Jahren Ulcus in der Narbe, das mikroskopisch keinerlei Zeichen eines Carcinomrezidivs bot. Excision des Ulcus. Heilung. In dem zweiten Falle, der

wegen eines Myoma uteri geröntgt wurde, bildete sich nach 11 Jahren ein Ulcus in der bestrahlten Partie, das excidiert wurde. Die mikroskopische Untersuchung ergab ebenfalls keine Carcinomgebilde. Beide Ulcerationen sind als Spätschädigungen aufzufassen.

Herr **von Zumbusch** hebt hervor, daß sich diese Röntgenspätschädigungen jetzt immer öfter zeigen. Er erwähnt einen Fall, wo nach Bestrahlung einer Gelenkstuberkulose durch einen sehr bekannten Radiologen schwerste Ulcerationen entstanden, die erst mehrere Jahre nach der Bestrahlung auftraten. Sie konnten nur durch mehrfache plastische Operationen beseitigt werden, es zeigte sich dabei, daß nicht nur die Weichteile ergriffen, sondern auch die Patella vollkommen nekrotisiert war. Derartige Vorkommnisse müssen uns lehren, mit der allergrößten Vorsicht zu Werke zu gehen, damit nicht durch die Bestrahlung mehr Schaden als Nutzen gestiftet wird.

Herr **Kyrle**-Wien erwähnt einen Fall aus der *Finger*schen Klinik, wo mehr als 10 Jahre nach therapeutischer Röntgenbestrahlung wegen Psoriasis vulgaris schwere Ulcerationen mit allen klinischen Zeichen von Röntgengeschwüren in Erscheinung traten.

Herr **Bloch**-Zürich. Für jeden, der über einige Erfahrungen über Röntgenspätschädigungen verfügt, kann gar kein Zweifel bestehen, daß diese Fälle sich in den letzten Jahren in erschreckender Weise gehäuft haben. Es ist in Zukunft noch mit einer weiteren sehr starken Vermehrung zu rechnen, weil, teilweise unter Führung interessierter Firmen, die Röntgentherapie an immer größerer Ausdehnung gewinnt und immer mehr auch von Personen ausgeübt wird, welche nicht über die nötigen technischen und klinischen Erfahrungen verfügen. Die Gefahren, sowohl für die Kranken, als auch für eine gesunde Entwicklung der Röntgenbehandlung sind so groß, daß der ganze Gegenstand an einem der nächsten Kongresse gründlich besprochen werden muß.

Die schwerste Schädigung, die als Folge einer therapeutischen Bestrahlung auftreten kann, ist bekanntlich das mehrfach beobachtete Auftreten eines Röntgen-Carcinoms (2 eigene Beobachtungen, die eine nach Psoriasisbestrahlung mit Exitus an Ca, die andere nach Bestrahlung eines Lymphoms am Halse).

Es ist mir nun neuerdings gelungen, ein solches *Röntgencarcinom auch experimentell beim Kaninchen* durch lange Zeit hindurch (32 Monate) fortgesetzte Bestrahlung (2 mal wöchentlich 5—6 X) zu erzeugen (ausführliche Publikation im Bulletin de l'Assoc. franç. du Cancer 1923).

---

23. Herr Riehl-Wien: Über die Spuren des elektrischen Starkstroms in der Haut (mit Demonstration). Erschienen in der Münch..med. Wochenschrift. Nr. 34/35. 3. 1119. 1923.

Redner betont, daß die Veränderungen, welche an der Haut durch Einwirkung von Starkstrom hervorgebracht werden, bisher nur einseitig von pathologischen Anatomen beurteilt wurden. *Jellinek* hat sie als eigenartig mit dem Namen „Strommarke" bezeichnet. Andere Autoren identifizieren sie mit gewöhnlichen Verbrennungen. *Riehl* schildert die klinischen Eigenschaften dieser Verletzungen, ihren Ver-

lauf und ihre Ausheilung vom klinischen Standpunkte, hebt hervor, daß die Strommarken niemals Entzündungserscheinungen zeigen, wie sie für die Verbrennungen 1. und 2. Grades charakteristisch sind. Ähnlichkeit existiert nur mit Verbrennungen 3. Grades. *Riehl* schildert die Charaktere der reinen elektrischen Verletzungen in ihrer verschiedenen Intensität, das Erhaltenbleiben der Haare in ihrem Bereiche, das Fehlen des Schmerzes, das Ausbleiben profuser Eiterung und septischer Symptome, wie sie bei 3gradigen Verbrennungen die Regel sind, weist auf die Spätnekrose hin, wie sie auch bei Erfrierungen und Röntgeneinwirkung gefunden wird. Das histologische Bild der Strommarken ist dem von Verbrennungen durch hohe Temperaturen, welches wir durch die Beschreibungen *Biesiadeckis* und *Unnas* seit Dezennien kennen, außerordentlich ähnlich, zeigt aber bei genauerer Untersuchung charakteristische Abweichungen, namentlich in der Lokalisation. Höchstwahrscheinlich sind diese Veränderungen bei den Strommarken durch *Joule*sche Wärme hervorgebracht und zeigt ihre Verteilung den Weg des elektrischen Stromes im Gewebe an. Da diese Wärme im durchströmten Gewebe selbst entsteht und nicht von außen in die Haut geleitet wird, erklärt es sich, daß die Haare, die sonst immer versengt werden, unverletzt bleiben. Es sprechen also klinische und auch histologische Befunde für die Eigenart der Starkstromverletzung, für welche *Riehl* empfiehlt, die *Jellinek*sche Bezeichnung „Strommarke“ beizubehalten.

Diskussion.

Herr **Th. Veiel**-Cannstatt. Ich möchte hier einen Fall von stärkster Einwirkung des Starkstroms erwähnen, nämlich eine Tötung durch Blitzschlag bei einem 30jährigen Manne. An der Stelle des Eintritts des Blitzes vorn am Bauch über dem Nabel zeigte sich eine starke Verbrennung 3. Grades bei gleichzeitiger Verkohlung der Kleider und Schmelzen der Uhrkette und des Anhängers, während sich an der Austrittsstelle des Blitzes an der rechten Ferse keinerlei Verbrennungserscheinungen, sondern nur ein Platzen der Haut in strahliger Form ohne jegliche Veränderung derselben zeigte. Also gleichzeitig thermische und dynamische Wirkung des Starkstroms.

24. Herr Keller-Freiburg: **Der Einfluß des ultravioletten Lichts auf die Oxydasereaktion der Leukocyten im Gewebe.**

Obwohl die Lichtentzündung der Haut erst mit einer Latenzzeit in Erscheinung tritt, müssen wir annehmen, daß die direkten Lichtwirkungen in der Zelle mit der Bestrahlung einsetzen, wenn sie auch damit für unsere groben Methoden noch nicht nachweisbar sind. Fortlaufende histologische Untersuchungen der lichtentzündeten Haut unter Verwendung der *Schultze-Winkler*schen Oxydasereaktion der Leuko-

cyten zeigten schon Anreicherung von Leukocyten in den Gefäßen und ihre Auswanderung zu einem Zeitpunkt, wo die sonstigen klassischen Veränderungen im Epithel: wie Degenerationen der Stachelzellen noch nicht wahrnehmbar waren. Da sich im weiteren Verlauf diese ausgetretenen Leukocyten ganz eindeutig um die degenerierten Stachelzellen anhäufen und mit ihnen zusammen abgestoßen werden, kann man annehmen, daß schon toxische Zerfallsprodukte dieser Stachelzellen zentrifugal diffundierten und die Leukocyten anlockten, bevor noch an den Stachelzellen selbst mit unseren üblichen Färbemethoden Degenerationserscheinungen festzustellen waren. Da demnach unter Umständen sekundäre Prozesse, die Anlockung der Leukocyten, den eigentlichen primären, den Degenerationserscheinungen der Stachelzellen vorangehen können, wurde nach einer Methode gesucht, die die primären Lichtwirkungen im Gewebe unmittelbar nach der Bestrahlung aufdeckte. Dazu erschien die Feststellung *Kreibichs* geeignet, der 1912 an Leukocyten intracelluläre Fermentschädigungen durch UV-Licht beschrieb; unter anderem wurde die *Schultze-Winkler*sche Oxydasereaktion in kurzer Zeit vermindert oder aufgehoben. Diese Versuche, die sich an dünnen Gonorrhöeeiterausstrichen leicht anstellen lassen, mußten zuerst in bezug auf die notwendige Dosis und die wirksamen Strahlenanteile nachgeprüft werden. Dabei ergab sich, daß etwa die 9fache Erythemdosis oder die einfach blasenbildende Dosis von ungefiltertem Weißlicht die Oxydasereaktion völlig aufhebt; schon die halbe Dosis schwächt sie nachweisbar ab. Als besonders wichtig konnte weiterhin durch eine Filterdifferenzmethode (s. vollständige Veröffentlichung in der Strahlentherapie) festgestellt werden, daß die Leukocyten auf dieselben Wellenlängengebiete eingestellt sind wie die strahlenempfindlichen Zellen der menschlichen Haut. Wärme- und Röntgenstrahlen beeinflussen selbst in hohen Dosen die Oxydase nicht. — Es wurde nun der Versuch gemacht, auch im Gewebe die Leukocytenoxydasereaktion durch Bestrahlung zu schädigen, einmal um festzustellen, ob die üblichen Dosen imstande sind, in der Haut Veränderungen hervorzurufen, die in der Richtung von Fermentschädigungen liegen, dann aber auch zur Untersuchung der Reichweite des biologisch wirksamen Lichtes. Zu diesem Zwecke mußte erst die Haut mit Leukocyten, die für gewöhnlich fehlen, möglichst gleichmäßig infiltriert werden. Das war, wie es sich herausgestellt hatte, bereits auf der Höhe der Lichtentzündung der Fall. Der eigentliche Versuch besteht also in einer Doppelbestrahlung; 24 Stunden nach der ersten Bestrahlung wird ein Teil der entzündeten Haut nachbestrahlt. Je nach der Stärke der zweiten Bestrahlung wird die Wirkung verschieden sein, für das vorliegende Präparat genügte eine *Finsen*-Weißlicht-Kompression. Nach der zweiten Bestrahlung wird das Stück sogleich

excidiert. Aus dem Präparat geht hervor, daß die Leukocyten nur im mittleren Abschnitt (1 mal bestrahlt) gefärbt sind, im unbestrahlten fehlen sie vollkommen, im 2 mal bestrahlten sind sie nur vereinzelt (Demonstration). Bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich, daß hier in der Epidermis nur noch graue Schatten von der Anwesenheit der Leukocyten zeugen, wie sie auch mit anderer Färbung natürlich noch feststellbar sind. Ebenso sind die im Bindegewebe freiliegenden Leukocyten entfärbt, und zwar bis zu einer durchschnittlichen Tiefe von 0,5 mm, also bis zur Höhe des obersten parallelen Gefäßnetzes. Die Gründe für die Unberührtheit anderer Leukocyten lassen sich unschwer finden. Sie liegen entweder in den Gefäßen, wo sie natürlich selbst in der kurzen Zeit bis zur Excision eingeströmt sein können, oder in Infiltraten, die selbst in geringer Stärke auch in den oberen Cutisschichten die Lichtwirkung verhindern. Andererseits sind auch in den Capillaren der Papillen entfärbte Leukocytenzylinder gelegentlich zu sehen, damit eine Einwirkung auf das Blut erwiesen.

Diskussion.

Herr **Rost**-Freiburg macht auf die wichtigen Schlußfolgerungen aufmerksam, welche aus den *Keller*schen Untersuchungen sich ergeben, namentlich hinsichtlich der Tiefenwirkung des ultravioletten Lichtes. Nach den bekannten *Hasselbalch*schen Tabellen über den Extinktionskoeffizienten des ultravioletten Lichtes könnte eine Wirkung nur etwa bis zu den obersten Schichten des Papillarkörpers der Haut erwartet werden, während nach den schönen Untersuchungsergebnissen *Kellers* mittels der Oxydasereaktion sich diese Wirkung um das 3—4fache weiter in die Tiefe des Corium erstrecken muß. Es wird zukünftigen Forschungen vorbehalten bleiben, festzustellen, ob es sich um direkte Lichtwirkung (d. h. durch Absorption) handelt oder ob eine indirekte Wirkung von bisher unbekanntem „Mechanismus“ in Frage kommt.

---

25. Herr **Kreibich**-Prag: **Ein Lichtfall.** Erscheint ausführlich im Archiv f. Dermat. u. Syph.

Diskussion.

Herr **Werther**-Dresden berichtet über einen Fall von Hydroa vacciniforme unter Demonstration eines Lichtbildes. Versuche, die mit verschiedenen künstlichen Strahlenarten an dem Kranken unternommen wurden, ergaben kurz folgendes:

Ein Lichterythem trat bei dem Kranken stets mit kürzerer Inkubationszeit auf als bei gesunden Kontrollfällen. Eine der H. v. ähnliche Reaktion (hämorrhagische Blase) ließ sich nur in den bisher von der Krankheit befallenen, von Kleidern nicht bedeckten Zonen erzeugen.

Die kurzwelligsten, äußeren ultravioletten Strahlen von 300—220 $\mu\mu$ Wellenlänge erzeugen nicht diese Reaktion, sondern die inneren (300—400 $\mu\mu$), welche tiefer in die Haut eindringen als jene.

Man nimmt gewöhnlich eine Abstimmung der Zellen durch einen hämatogenen zirkulierenden Stoff (Hämatoporphyrin) an und das Licht als den veranlassenden Reiz.

Werther glaubt, daß das Licht durch physikalische Veränderungen an den Zellen der Haut die Krankheits- oder Erythembereitschaft erzeugt und ein endogener Stoff das Exanthem auf diesem Boden veranlaßt. Er kommt darauf, weil die typischen Veränderungen nicht überall am Körper, sondern nur da sich erzeugen ließen, wo die Lichtreize sich akkumuliert und eine zellständige Sensibilisation geschaffen haben.

Ein Analogon sind Salvarsanerytheme, die auf einem gerontgten Hautbezirk auftreten, genau in der Begrenzung der Abdeckung: hier sind durch die Bestrahlung zellständige Veränderungen erzeugt worden, welche die Erythembereitschaft bedingen.

Hämatoporphyrin war in diesem Falle nicht nachzuweisen.

---

26. Herr E. F. Müller-Hamburg: **Die Beziehungen der Haut zum autonomen Nervensystem.**

Zahlreiche Zusammenhänge zwischen den Funktionen der Haut und den verschiedensten Organen und Organsystemen des gesunden und kranken Organismus sind seit langer Zeit bekannt und drängen sich dem Beobachter besonders deutlich bei krankhaften Vorgängen im Organismus auf. Die Ursachen dieser Zusammenhänge zwischen Hautreiz und Wirkung an entfernt liegenden Organen bilden seit langer Zeit einen Gegenstand des Studiums der Dermatologie wie der inneren Medizin, und es erschien deshalb notwendig, den Versuch zu machen, außer den zahlreichen heute bestehenden theoretischen Erwägungen über den Mechanismus des Hautreizes, ihn in seinen anatomischen Grundlagen festzustellen. Wären wirklich Zusammenhänge zwischen der Haut und den inneren Organen vorhanden, so müßte es möglich sein, ihre anatomischen Grundlagen aufzudecken und damit einen wirklichen Einblick in den Mechanismus der sog. „Herdreaktion" zu gewinnen. Wir versuchten deshalb, die Frage zu beantworten, welche Kräfte die Haut befähigen, den bekannten Vorgang der Herdreaktion zustande zu bringen. Es ist nicht möglich, hier die zahlreichen Vorversuche und Einzeluntersuchungen vorzuführen, und ich werde mich deshalb darauf beschränken, in Kürze einen Überblick über die von uns gefundenen Resultate zu geben. Gegenüber entgegengesetzten Ansichten verschiedener Autoren, besonders *Klemperer*, konnten wir feststellen, daß Injektionen von Kochsalzlösungen und sonstigen, an anderen Stellen absolut reizlosen Stoffen, wenn sie intracutan vorgenommen wurden, zu einer Erweiterung der Subcutisgefäße führten, während subcutane Injektionen trotz der größeren Gefäßnähe diese Erweiterung niemals zustande brachten. Dieser einfache Versuch zeigt, daß nicht der eingespritzte Stoff, sondern die Art der Einspritzung in die Cutis die Gefäßerweiterung und eine später zu beschreibende Leukocytenanhäufung in diesen Gefäßen hervorruft. Bereits damit war ein von der Haut ausgehender Impuls auf die gefäßerweiternden Nerven

der Subcutis sichergestellt und durch zahlreiche Kontrollversuche bewiesen.

Eine zweite Versuchsanordnung gipfelte in folgender Feststellung: Die intracutane Einspritzung kleinster Mengen von Kochsalzlösung. Aqua destillata, Eiweißlösungen (Aolan) und sogar von Luft bringen einen sofortigen sog. „Leukocytensturz" zustande, d. h. eine Verarmung des peripherischen Blutes an Leukocyten, die sich in den plötzlich stark erweiterten Splanchnicusgefäßen ansammeln. Diese durch den Hautreiz zustandekommende Gefäßerweiterung im Splanchnicusgebiet beruht ebenfalls, wie unsere Untersuchungen ergaben, auf einer echten Reizung der gefäßerweiternden Nerven, d. h. des parasympathischen Apparates, denn es gelingt durch Blockierung des parasympathischen Apparates a) in der Haut, b) im Splanchnicus, den Reflex zu unterbinden, ebenso wie es gelingt, durch direkte Reizung des Parasympathicus mittels Pilocarpin den Reflex auch auf eine andere Art zustande zu bringen. Damit war ein weiterer Beweis dafür erbracht, daß durch Hautreize nicht nur in der Umgebung der Reizstelle, sondern auch an dem entfernten Splanchnicusgebiet durch den Hautreiz ein *starkes* Übergewicht des parasympathischen Apparates über den sympathischen zustande kommt. Weitere Untersuchungen zeigten, daß diese parasympathisch bedingte Gefäßerweiterung, wo auch immer sie eintritt, zu einem Stehenbleiben der Leukocyten in den erweiterten Gefäßpartien führt. Damit war der Zusammenhang zwischen *der Haut und den Leukocyten* des strömenden Blutes bewiesen. Dieser Zusammenhang und seine Bedeutung für jeden Hautreiz wuchs mit der weiteren Feststellung, daß z. B. Kältereize durch den Ätherspray, Wärmereize, physikalische Reizungen (Dermographie), *Ponndorf*sche Impfungen zu im Prinzip ganz gleichartigen Wirkungen auf den Parasympathicus führten.

Wenn ich nun zur Beschreibung weiterer Untersuchungen, die den Mechanismus der eigentlichen Herdreaktion darstellen sollen, übergehe. so tue ich das am besten an einem Beispiel: Wenn man bei einer chronischen Gonorrhöe sehr starke oder schwache Hautreize anwendet. so gelingt es, frische Leukocyten im Harnröhrensekret auftreten zu lassen. auch dann, wenn sie vorher im Ausfluß fehlten. Unsere Untersuchungen erlauben uns, diese Tatsache auf folgende Weise zu erklären: *In der gonorrhoisch infizierten Harnröhre wie in jedem anderen frischen oder alten Entzündungsherd besteht ein lokales Überwiegen des parasympathischen Tonus, kenntlich an der entzündlichen Gefäßerweiterung.* Während nun die Wirkung des vorher beschriebenen Hautreizes an allen Gefäßgebieten des Körpers an der Injektionsstelle und im Splanchnicusgebiete sehr bald von vornherein durch den sympathischen Apparat ausgeglichen wird, fehlt der Ausgleich an den entzündlich veränderten

Gebieten, die einem dauernden Überwiegen der parasympathischen Apparate unterstehen. Dieses Überwiegen des parasympathischen Tonus wird vielmehr durch den von der Haut ausgesandten plötzlichen Impuls noch erhöht. Und nun kommt das gleiche, bereits beim Leukocytensturz beschriebene Phänomen zustande: Es bleiben reflexartig die Leukocyten des strömenden Blutes in diesen Partien stehen und dringen nun, unsicher, ob auf chemotaktische oder selbständige Impulse hin, in das infizierte Gebiet ein, und wir finden sie im Ausfluß wieder. Auch diese Reaktion läßt sich durch Adrenalin und Atropin unterbinden, durch Pilocarpin fast selbsttätig zur Auslösung bringen. Das beweisen die auf einer großen Zahl von Experimenten aufgebauten, hier nur ganz kurz mitgeteilten Resultate, die die Herdreaktion auf Hautreize folgendermaßen zu definieren gestatten:

Durch jeden Hautreiz entstehen in der Haut selbsttätig Impulse auf den parasympathischen Apparat des ganzen Organismus. Sie lassen sich nachweisen beim Gesunden an den subcutanen Gefäßen in der Umgebung der Reizstelle und an den Gefäßen des Splanchnicusgebietes. Sie werden beim Kranken weiterhin manifest an allen Partien, an denen bereits durch „entzündliche" Vorgänge der Parasympathicus am Entzündungsherd überwiegt. Diese Tatsachen eröffnen überaus große Perspektiven für die tiefere Erkenntnis bereits bekannter Vorgänge. Die Einwirkung der erweiterten Gefäßwände auf die Leukocyten des strömenden Blutes und die dadurch zustande kommende Herdreaktion wurde bereits erwähnt. Von weiteren interessanten Tatsachen möchte ich darauf hinweisen, daß auch die *echte absolute Leukocytose* auf derartige Vermittlung parasympathischer Bahnen durch Erweiterung der Knochenmarksgefäße zustande kommt, und daß eben diese neu erstandenen Leukocyten, ganz ebenso wie die bereits in der Blutbahn vorhandenen, durch den parasympathischen Apparat an den Stellen festgehalten werden, an denen sie für die Entzündung notwendig sind. Daß auch die rein kolloidalen Lösungsverhältnisse des Blutserums Zusammenhänge mit dem parasympathischen Apparat und damit mit Hautreizen aufweisen, scheint daraus hervorzugehen, daß nach intracutanen Aolan-Injektionen bei luischen Patienten der bereits negative *Wassermann* zum Umschlagen zu bringen ist.

Aber all dies hier anzuführen, ginge zu weit. Unsere Untersuchungen waren darauf gerichtet, die Wirkung des Hautreizes zu erklären. Sie zeigten, daß die Haut weit stärker als das Unterhautbindegewebe und andere Gewebe imstande ist, auf bestimmte Reize hin Impulse auf das autonome Nervensystem, und zwar auf seinen parasympathischen Anteil auszuüben. Kontrollen mit intramuskulären und intravenösen Reizen zeigten, ebenso wie bei der Subcutis, daß dort erst 100fach *gesteigerte Reize* den gleichen Effekt hervorrufen, und beweisen damit

die besonders engen Beziehungen der Haut zum parasympathischen Anteil des autonomen Nervensystems, der nach unseren Untersuchungen eine wesentliche Grundlage des sog. „Hautreizes" darstellt.

Diskussion.

Herr **Gans**-Heidelberg bestätigt auf Grund von gemeinsam mit Dr. *Hilpert* an der Heidelberger Hautklinik gemachten Untersuchungen die Tatsache des Leukocyten-Sturzes bei Hautgesunden. Bei Hautkranken hingegen ergaben Untersuchungen, welche vorgenommen wurden, um die Bedingungen zu klären, die den auf dem letzten Kongreß in Hamburg von ihm mitgeteilten verschiedenen Hautreaktionen zugrunde liegen, keine derartige Verschiebung im Blutbilde. Es fand sich im Gegenteil in mehr als der Hälfte der Fälle eine Steigerung der Leukocytenzahl. Diese kann unter bestimmten in der Versuchsperson gelegenen Bedingungen außerordentliche Grade erreichen. So fanden sich im Zusammenhang mit innersekretorischen Störungen z. B. bei einem Mädchen mit dysidrotischem Ekzem während der Menses eine Steigerung um 42%, — eine Hautgesunde zeigte hingegen während der Menses Senkung um 9% — bei einer Graviden im 4. Monat mit Kuhpocken Steigerung um 23%, bei einem Mädchen von $2^1/_2$ Jahren mit seborrhoischem Ekzem 24 Stunden nach der Pockenimpfung Steigerung um 25%. Eine Frau mit seborrhoischem Ekzem zeigte nach einem Ohnmachtsanfall sogar eine Steigerung um 57%.

Dieser Gegensatz in den Befunden bei Hautkranken und Hautgesunden dürfte vielleicht die Möglichkeit bieten, die Bedeutung der Haut als eigenen selbständigen Organs mit dessen Einschaltung in die gesamte normale und pathologische Physiologie des Organismus zu zeigen. Über diese Untersuchungen wird im Zusammenhang an anderer Stelle berichtet werden.

Herr **Th. Veiel**-Cannstatt. Bei den verschiedenen Wirkungen der Kochsalzeinspritzung in die Haut und das Unterhautzellgewebe möchte ich doch auf die Wirkung der verschiedenen Dichtigkeit der beiden Gewebe aufmerksam machen. Wir wissen es von unseren früheren Blutuntersuchungen bei Entzüdnungen, daß bei straffem Gewebe die Eiterung einen viel höheren Gehalt des Blutes an weißen Blutkörperchen hervorruft als bei lockerem Gewebe. Bei Osteomyeliten und Periostiten läßt die Zahl der weißen Blutkörperchen sofort nach, wenn der Eiter das straffe Gewebe durchbrochen hat und in das lockere Zellgewebe eingedrungen ist.

Herr **Rudolf Müller**-Wien erinnert an die von ihm schon bei der letzten Tagung erwähnten Fernwirkungen die nach Injektionen von verschiedensten Flüssigkeiten Milch, Serum, Kochsalzlösungen usw. gegenüber entfernten Entzündungsherden auftreten. Insbesondere wird der Entzündungsschmerz spontan in oft sehr auffallender Weise günstig beeinflußt. Jedenfalls dürfte es sich hierbei um Reflexwirkungen auf dem Wege der Nervenbahnen handeln. Deutlich wird diese Wirkung sichtbar nach einer subcutanen Injektion von 10—20 ccm physiol. Kochsalzlösung bei schmerzhafter Epididymitis unter die Haut der *gesunden* Seite. Sehr oft hört der Entzündungsschmerz danach spontan auf und auch der Entzündungsverlauf ist ein günstiger geworden. Es zeigt also dieses Ergebnis, daß nicht nur intracutane, sondern auch subcutane Injektionen den Nervenkomplex entzündeten Gewebes beeinflussen können, wobei ebenfalls wie bei den Versuchen des Vortragenden die Art der injizierten Flüssigkeit von nebensächlicher Bedeutung zu sein scheint.

Herr **Rothman**-Gießen. Aus der Untersuchung lichtphysiologischer Vorgänge haben sich innige Beziehungen zwischen Haut und autonomem Nervensystem ergeben. Nach Lichtbädern sinken Blutdruck und Blutzucker mächtig herab, während die Zuckertoleranz sich erhöht. Dieser Zustand entspricht nach unseren heutigen Kenntnissen dem Zustand der Sympathicushypotonie. Der Hautsympathicus ist gelähmt, reagiert nicht auf intradermale Adrenalineinverleibung; Blutdruck und Blutzucker lassen sich aber durch Adrenalininjektionen, ebenso wie unter normalen Bedingungen, in die Höhe treiben. Die primäre Lichtwirkung erfolgt am Hauptsympathicus. Entsprechend den Befunden von *Kraus* und *Zondek* tritt infolge der Hauptsympathicuslähmung eine Verschiebung der Calziumconzentration ein: *Der Serumkalkspiegel wächst mächtig an* (nach gemeinschaftlichen Untersuchungen mit *Callenberg*). Dieser Befund steht in gutem Einklang mit den Calciumbildern in der Haut nach Belichtungen, die uns gestern *Gans* gezeigt hat und aus denen man auf eine Mobilisierung des Hautkalkes schließen darf. Die Feststellung der Blutkalkspiegelerhöhung und der Sympaticushypotonie nach Lichteinwirkung führt unter anderem 1. zu neuen Indikationen der Lichtbehandlung, 2. zu einem besseren Verständnis der Lichtheilwirkungen bei Rachitis, und schließlich wird wohl ein Beweis dafür erbracht, daß physiologisch wichtige Substanzen nach Belichtung aus der Haut nach innen transportiert werden.

Herr **E. Hoffmann**-Bonn betont die Wichtigkeit des vegetativen Systems für eine Anzahl in ihrer Ätiologie bisher unbekannter Hautkrankheiten und weist besonders auf die Arbeiten von *R. L. Müller*-Erlangen hin, der im Verein mit seinen Schülern die Bedeutung des vegetativen Systems für die Sklerodermie, die Pigmentbildung u. a. nachzuweisen versucht hat. Auch die Prüfung der *Dermographie* bei verschiedenen Hautkrankheiten, z. B. *Salvarsanexanthem*, sollte mehr, als das bisher in der Dermatologie üblich ist, systematisch durchgeführt werden. Bei einem Fall von Salvarsandermatitis fand ich zunächst über viele Wochen eine sehr lang (viele Stunden) andauernde *Dermographia alba*, später trat eine sehr deutliche *follikulär ausgeprägte Dermographia elevata* (Urticaria factitia follicularis) an anderen Stellen auf. Auch stellte sich eine bisher nicht vorhandene Hyperhidrosis manuum nach Rückgang einer zunächst aufgetretenen Hyperkeratosis palmaris ein.

---

27. Herr **Max Jessner** und Herr **Heinrich Hoffmann**-Breslau: **Der Einfluß des Serums Allergischer auf Trichophytonpilze.**

Den Anlaß zu den Versuchen, über deren bisherige Ergebnisse wir berichten möchten, bildete eine Beobachtung, die der eine von uns (*Jessner*) bei seinen ersten Pilzzüchtungen aus dem Blute machte. Diese „Blutpilze“ waren anscheinend sehr wenig virulent, es war schwer, ihre Pathogenität überhaupt zu beweisen. *Jessner* hat in seiner Arbeit über die Pathogenese der Trichophytide bereits erwogen, ob diese Pilze nicht durch ihren Aufenthalt im allergischen Serum an Virulenz einbüßen bzw. sonst irgendwie geschädigt werden. Er wies damals auf die Arbeiten *Blumenthals* und *v. Haupts, Nathans* und *Martensteins* hin, durch die das Vorhandensein auch humoraler Vorgänge bei der Trichophytie-Immunität erwiesen war.

Zur experimentellen Untersuchung dieser Frage kam uns ein Fall sehr zustatten, über den seinerzeit in der Schles. Derm. Ges. (Sitzung vom 6. V. 1922 ref. Zentr.-Bl. f. Haut- u. Geschl.-Krkh. Bd. 6, S. 73) berichtet wurde. Ein Mann mit ausgedehnter tiefer Trichophytie des Bartes, bei dem wir durch intracutane, intravenöse und in den Erkrankungsherd applizierte Trichophytin-Injektionen ein Trichophytid provozieren wollten. Dies gelang uns nicht, aber auf einer der sehr zahlreichen Blutplatten auf Maltose-Agar wuchs ebenfalls — wie aus dem Bart — ein Gypseum. Auf die sonstige Bedeutung dieses Falles möchten wir hier nicht eingehen.

Mit dem „Bart"- und „Blut"-Pilz stellten wir dann Tierversuche an.

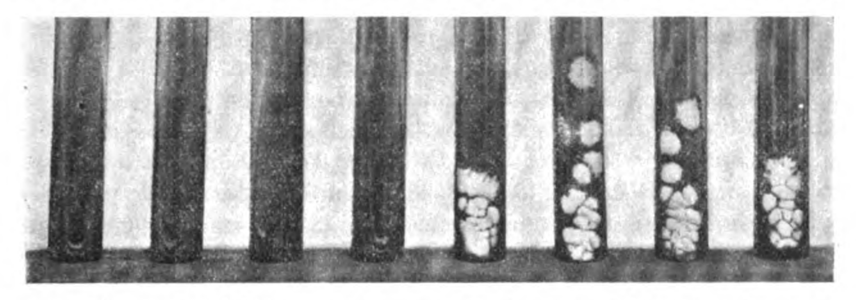
Von 4 Meerschweinchen wurden 2 mit dem Bartpilz, 2 mit dem Blutpilz in gewöhnlicher Weise inokuliert. Die mit dem Bartpilz infizierten zeigten typische, ausgedehnte, infiltrierte Erkrankung, die mit dem Blutpilz geimpften nur einzelne sehr oberflächliche, sehr kleine Erkrankungsherdchen (Demonstration von Diapositiven). Wir sind uns bewußt, daß die Zahl dieser Versuche sehr klein ist, und daß auch sonst Verschiedenheiten in der Empfänglichkeit der Meerschweinchen für Infektion mit Gypseum vorkommen. Aber da uns seitdem Haut- und Blutpilze von demselben Individuum nicht zur Verfügung standen, konnten wir die Versuche nicht weiterführen. Immerhin ist die Gleichartigkeit des Ergebnisses auffallend und spricht ganz in dem vorher erwähnten Sinne einer Pilzschädigung — hier einer Abschwächung der Virulenz — durch Aufenthalt im Blut eines Allergischen.

Ein drittes Tierpaar wurde mit den Retrokulturen (Bart- bzw. Blutpilz) von zweien der eben erwähnten infiziert. Hier war ein Unterschied im Grad der Erkrankung nicht zu konstatieren. Aber das kann damit zusammenhängen, daß die Pilze, die so bereits 2 mal auf künstlichem Nährboden gewachsen waren, die supponierte Eigenschaft wieder verloren haben.

In weiteren Versuchen wollten wir festzustellen versuchen, ob sich durch Zusammenbringen von Serum Allergischer mit Pilzen ein Einfluß auf diese konstatieren läßt. Bisher haben wir in dieser Richtung nur in vitro-Versuche anstellen können. Wir gingen so vor, daß wir Normalserum und Serum Trichophytie-Allergischer auf Pilze verschieden lange im Brutschrank einwirken ließen und dann genau abgemessene Quanten dieser gut geschüttelten Serum-Pilzgemische auf Maltose-Agar ausstrichen. Bei den ersten Versuchen benutzten wir dazu gut zerstampfte Pilzkulturen, dann, um eine möglichst gleiche Menge Pilze einzusäen, stets Sporenaufschwemmungen.

Wir stellten zunächst 9 derartige Versuche mit den Seren verschiedener Normaler (Trichophytin-Intradermo negativ) und verschiedener Allergischer an. Alle fielen in gleichem Sinne aus. Bei 10 Minuten langer

Einwirkung war ein Unterschied zwischen normalen und „allergischen" Seren nicht vorhanden, bei 24- bzw. 48stündiger war die Wachstumshemmung durch letztere stets deutlich, nur graduell verschieden (Demonstration von Diapositiven). Zunächst war natürlich zu untersuchen, ob nicht vielleicht die Pilzsporen in dem allergischen Serum agglutiniert wurden, und so zufällig beim Aussäen auf den Agar pilzfreies Serum aufgetragen wurde. Der mehrmals parallel ausgeführte Sporoagglutinationsversuch ergab stets negatives Resultat, sodaß dieses Bedenken ausgeschaltet werden konnte. Es kam dann ein Patient in unsere Klinik — von Beruf Melker — mit einer ausgedehnten tiefen Trichophytie der Glutaealgegend und einem Lichen trichophyticus, der auf Trichophytin ganz außerordentlich starke Reaktionen zeigte, für unsere Versuche demnach recht geeignet erschien. Die Einwirkung



seines Serums auf Pilze war dann auch eine so starke, wie wir sie bis dahin nie gesehen hatten.

Bei diesem Versuche strichen wir, um irgendwelche Zufälligkeiten auszuschalten, nicht wie früher nur auf je 3, sondern auf je 6 Maltoseröhrchen aus.

In der Abbildung sind je 4 davon nach nur 10 Minuten langer Einwirkung im Brutschrank dargestellt. Auf der einen Seite Pilze + Normalserum, auf der anderen Seite Pilze + dem Serum dieses Patienten. Die Einwirkung war hier also so stark, daß schon nach dieser kurzen Zeit die Pilze überhaupt nicht mehr wachsen konnten. Das gleiche Resultat erhielten wir nach 24stündiger Einwirkung (Demonstration).

Das Serum dieses allerdings besonders stark allergischen Patienten ließ demnach nach einer nur 10 Minuten langen Einwirkung im Brutschrank — wozu natürlich noch die Zeit vorher kommt, die zum Ansetzen des Versuches nötig war — ein Wachstum der Pilze auf Maltose-Agar gar nicht mehr zu. Dieser Versuch zeitigte dann aber noch ein sehr merkwürdiges Resultat. Denn aus dem Serum + Pilzsporen, die 48 Stunden im Brutschrank gestanden hatten, wuchsen wieder Pilze, wenn auch erheblich weniger als auf der Kontrolle, und zwar auch wieder auf allen 6 Röhrchen. Ein solches Ergebnis hatten wir vorher

nie gehabt, auch nicht haben können, da der Einfluß in den vorigen Versuchen erst in 24 bzw. 48 Stunden deutlich war, und wir die Gemische nicht länger haben stehen lassen. Es wäre dies wohl auch nicht möglich gewesen, da wir in späteren Versuchen feststellten, daß oft nach 72, sicher nach 96 Stunden die Pilze auch aus dem Normalserum nicht mehr wuchsen.

Wir haben dann diesen ganzen Versuch mit dem Serum desselben Patienten noch einmal angesetzt, aber es waren inzwischen etwa 14 Tage vergangen, und das Serum erwies sich — was auch interessant ist — nicht mehr als so stark wachstumschädigend wie im vorhergehenden. Das Ergebnis war dann etwa so wie in den ersten Versuchen, nur daß auch nach 10 Minuten schon eine deutlich schädigende Wirkung sichtbar war, aber kein völliges Aufhören des Wachstums.

Auf dieses Wiederwachsen der Pilze möchten wir dann später noch kurz eingehen und jetzt die Frage erörtern, wie diese Wachstumsschädigung erklärbar ist. Zunächst war zu klären, ob die Immunstoffe — wie wir uns ganz allgemein ausdrücken möchten — thermolabil oder thermostabil sind. Sie erwiesen sich als thermostabil, wobei — in 2 Versuchen — allerdings nur 1stündige Erwärmung auf 56° angewandt wurde. Demnach sind es keine Bakteriolysine. Das ist aber auch das einzige, was wir bisher über ihre Natur sagen können. Die Entscheidung darüber, mit welcher Art von Antikörpern man es — wenn die Sachlage nicht ganz klar liegt — zu tun hat, ist ja stets sehr schwierig. Und hier um so schwieriger, als man, solange man mit menschlichem Serum experimentieren muß, vom Krankenmaterial abhängig ist, das uns nicht gerade häufig Patienten beschert, die so stark allergisch sind wie der vorher erwähnte.

Zunächst müßte man versuchen festzustellen, ob es sich bei dieser die Pilze schädigenden Substanz nicht doch um Antitoxine handelt, wofür die Thermostabilität zu sprechen scheint. Aber eine direkte, das Wachstum nachweisbar beeinträchtigende Wirkung antitoxischer Sera auf die betreffenden Erreger gibt es, soweit wir sehen, nicht, wenn wir von alten, später nicht bestätigten Versuchen zweier Belgier bei Streptokokken absehen. Man müßte dazu auch noch Trichophytin-Serumgemische machen — analog den Versuchen bei der Diphtherie —, eine evtl. Herabminderung der toxischen Eigenschaften durch das allergische Serum feststellen, mit dem Gemisch vergleichende Intradermoreaktionen anstellen, durch Gelatinefilter filtrieren, alles quantitativ auswerten usw.; aber vor allem versuchen, vom Menschen unabhängig zu werden, vielleicht durch viel stärkere Infektion vom Kaninchen oder Meerschweinchen, vielleicht durch tiefes Herabgehen mit den zugefügten Toxin- bzw. Pilzmengen. Denn daß ein auf Pilzsporen einwirkender, von *Martenstein* „spezifischer Körper“ genannter Immun-

stoff im Meerschweinchenserum — von Immuntieren — enthalten ist, ist nach dessen Ergebnissen erwiesen. Wir wollen versuchen, ob wir durch derartige Versuchsanordnungen der Klärung der Frage über die Natur dieser Körper näherkommen.

Man kann also bisher nach unseren Versuchen nur sagen, daß im Serum Trichophytie-Allergischer Stoffe enthalten sind, die

1. die Virulenz der Pilze herabzumindern scheinen.
2. das Wachstum auf künstlichem Nährboden schädigen bzw. aufheben und
3. daß diese Schädigung auch nur eine vorübergehende sein kann.

Über letzteres müssen wir noch einige Worte sagen. Auch dies ist schwierig zu verstehen. Entweder — wenn sich weiterhin doch eine gewisse Thermolabilität bei höheren Wärmegraden herausstellen sollte — erschöpft sich diese Substanz wie etwa das Komplement. Oder die Pilzsporen werden serumfest bzw. immunisieren sich ihrerseits gegen die Antikörper des Serums. Letzteres würde uns ja für Erscheinungen wie das Fortschreiten der cutanen Erstinfektion bei bestehender Hautimmunität — wie wir es bei der experimentellen Meerschweinchen-Tuberkulose und Rattensporotrichose kennen — eine willkommene Erklärung geben. Man hat hier bekanntlich auch eine Immunisierung der Erreger gegen die Antikörper angenommen, ohne sie sicher beweisen zu können.

Ein Experimentum crucis, ob dies bei den Pilzsporen im allergischen Serum tatsächlich der Fall ist, wäre so möglich, wenn man Pilze, deren Wachstum durch das Serum völlig gehemmt war, und die später wieder wachsen, neuerdings mit dem allergischen Serum zusammenbringt, um zu sehen, ob sie dann nicht mehr geschädigt werden. Einen solchen Versuch haben wir angestellt, sowohl mit Pilzsporen von der wiedergewachsenen Kultur, wie mit Pilzen aus dem Serum. Letztere vertrugen das wiederholte Auswaschen nicht, das Wachstum der ersteren wurde dann durch allergisches Serum nicht beeinflußt. Aber aus diesem einzelnen Versuch möchten wir vorläufig keine Schlüsse ziehen.

Zum Schlusse noch eine — wie uns scheint — praktisch wichtige Bemerkung. Unsere Versuche geben eine Erklärung dafür, daß es so außerordentlich schwer ist, Pilze aus dem Blut zu züchten. Tatsächlich ist diese Züchtung ja — wenn wir von den 3 Fällen *M. Jessners* absehen — nur 1 mal *Ambrosoli* und 1 mal *Arzt* und *Fuhs* gelungen. Das braucht uns jetzt nicht mehr zu wundern. Anscheinend kommen Pilzelemente doch viel häufiger in die Blutbahn als wir bisher annahmen. Hier gehen sie entweder zugrunde, oder sie werden doch so geschädigt, daß sie nur während kurzer Zeit kultivierbar sind. Der Pilznachweis aus dem Blut wird daher wohl auch weiterhin Zufall bleiben.

Diskussion.

Herr **Arzt**-Wien. An der Klinik *Riehl* wurden im ganzen bisher 20 Fälle von Lichen microsporicus untersucht. Mikroskopisch konnten an den Efflorescenzen 2 mal, kulturell 4 mal Pilzelemente gefunden werden. Die bakteriologische Blutuntersuchung war nur in einem Falle von Erfolg begleitet. Durch die mitgeteilten Untersuchungen *Jessners* und *Hoffmanns* wird eine experimentelle Erklärung für die fast immer negativen Kulturergebnisse aus dem Blute erbracht.

---

28. Herr **Buschke** und Herr **Langer**-Berlin: **Schleimhautveränderungen bei Ratten durch Teereinwirkung.** (Mit Demonstrationen.)[1])

29. Herr **Buschke** und Herr **Peiser**-Berlin: **Schleimhaut- und Knochenveränderungen bei Ratten durch Thalliumeinwirkung.** (Mit Demonstrationen.)[1])

Die günstigen Resultate, die *Yamagiwa* und *Ichikawa*, *Bloch* und *Dreyfuß* u. a. mit Teerpinselungen der Mäuse- und Kaninchenhaut erzielt hatten, legten uns den Gedanken nahe, gleiches auch an der Tierschleimhaut zu versuchen, zumal bereits auch hier von *Fibiger* positive Ergebnisse vorlagen, der durch Spiroptera-Verfütterung im Vormagen der Ratte Carcinome und Papillome erzeugen konnte. Wir beabsichtigten durch rectale Einspritzungen von Gasteer — 2 mal wöchentlich 0,1—0,3 mit einer ins Rectum eingeführten stumpfen Ansatzkanüle — hier Veränderungen hervorzurufen. Jedoch hatten wir hier durchweg negative Resultate, ja selbst Ratten, die über 1 Jahr in dieser Weise behandelt wurden, zeigten makroskopisch keine Veränderungen; und auch mikroskopisch bot sich nicht die geringste Entzündung oder Veränderung der Rectalschleimhaut. Dagegen fanden wir mit ziemlicher Regelmäßigkeit und zwar bei 50 von 54 nach längerer Behandlung gestorbenen Tieren Veränderungen der Magenschleimhaut, die ganz den Bildern glichen, die *Fibiger* von seinen Spiroptera-Ratten veröffentlicht hat. Daß es sich hier um keinen Zufallsbefund handelt, beweisen neben der kleinen Zahl normaler Ratten, die wir daraufhin geprüft haben, die ausgedehnten Untersuchungen an normalen Tieren von *Mc. Coy*, *Borrel* und *Fibiger*, die Tausende von Ratten seziert haben.

Von den 54 sezierten Ratten haben wir 40 auch mikroskopisch untersucht, während der Rest für Sammlungszwecke aufgehoben wurde. Wir fanden zunächst makroskopisch schon nach einigen Wochen am Vormagen-Magenrande und um den Oesophagus kleine warzenartige einzeln stehende Gebilde, die bei etwas weiter vorgeschrittenen Fällen

---

[1]) Die Versuche wurden mit Unterstützung des Research Institut of cutaneous Diseases in Philadelphia durch die Freundlichkeit von Herrn Dr. Schamberg ausgeführt.

schon dichter zusammensaßen und auch von der Außenseite her als verdickte Platten zu erkennen waren. Daneben beobachteten wir in vorgeschrittenen Fällen teils einzeln stehende, teils konfluierende, zum Teil blutig belegte, tief gehende Ulcerationen an derselben Lokalisation, aber auch im Fundus des Vormagens. Waren die Tiere lange genug im Versuch, d. h. mindestens nach 3—4 Monaten, so bot sich ein Bild ausgedehnter Veränderungen. Schon äußerlich sah man neben dem dünnwandigen fast durchsichtigen Pylorusmagen den Vormagen verdickt und mit großinseligen Platten bedeckt, die nur wenig normale Schleimhaut, oft überhaupt keine zwischen sich ließen. Nach Eröffnung des Magens fanden wir den ganzen Vormagen von Hornmassen bedeckt, die papillomatös der Magenwand auflagen, oder aber der ganze Vormagen war so vollständig von diesen Massen ausgefüllt, daß man den Eindruck haben mußte, daß hier keinerlei Speise mehr passieren konnte, so daß die Tiere durch ihre Hyperkeratose des Vormagens verhungern mußten. Die mikroskopischen Bilder entsprachen den makroskopischen Befunden. In dem frühen Stadium fand sich neben dem normalen Plattenepithel des Vormagens inselförmig an der papillär veränderten Stelle eine Verbreiterung der Submucosa durch Ödem und erhebliche kleinzellige Infiltration mit Überwiegen der Eosinophilen und der Submucosa aufsitzend eine Verbreiterung des Stratum spinosum mit einer erheblichen Hyperkeratose. Schnitte durch die Ulcera boten das typische Ulcusbild. In vorgeschrittenen Fällen standen ganz besonders im Vordergrunde: Die Hyperkeratose und die papillären Veränderungen des Stratum spinosum. Die Hyperkeratose zeigte eine enorme Ausdehnung nicht nur nach dem freien Raum zu, sondern auch nach der Tiefe. Große Hornbuchten wurden gegen die Tiefe vorgetrieben und wirkten auf die darunter liegenden Schichten komprimierend, so daß in manchen Fällen nur noch eine dünne Muskulaturschicht die Keratosen von der Serosa trennte. Andererseits war auch das Stratum spinosum erheblich verbreitert und ragte mit teils breiten, teils lang ausgezogenen Papillen, die Musc. muc. entweder vor sich her drängend oder diese zerreißend, bis in die Submucosa. Oder aber lange Zotten aus Epithel und verbreiteter Submucosa bestehend überragten das Niveau der übrigen Schleimhaut auch hier noch überlagert von Hornmassen. In den meisten Fällen fand sich unterhalb der veränderten Schleimhaut die Submucosa verbreitert, die sonst zarten und dünnen Gefäße verdickt und mit verengtem Lumen und innerhalb der Submucosa oft bis in die Muscularis eindringend eine kleinzellige Infiltration. Dagegen sahen wir in keinem der Präparate destruktives Wachstum, Atypie der Epithelien, und niemals kamen uns in den regionären Drüsen oder in anderen Organen Metastasen zu Gesicht. Auch am Oesophagus, der das gleiche Epithel wie der Vor-

magen besitzt, sahen wir nie Veränderungen, ebenso an der Schleimhaut des Pylorusmagens.

Sehr interessant ist nun die weitere Feststellung, daß es nicht nur durch Teerapplikation gelingt, derartige schwere Veränderungen des Epithels hervorzurufen, sondern daß wir auch bei den zwecks Weiterführung unserer Thalliumforschungen mit Thallium gefütterten Ratten fast die gleichen Veränderungen am Vormagen beobachten konnten, wie sie soeben als Folge der Teereinwirkung beschrieben worden sind. Von 100 daraufhin untersuchten Tieren wiesen 81 pathologische Veränderungen auf. Auch hier blieb der Prozeß streng auf die Schleimhaut des Vormagens beschränkt, war aber meistens noch massiver und ausgedehnter und bot makroskopisch ein Bild dar, wie es von *Fibiger* für seine geschwulstartigen Magenveränderungen bei Spiropteraerkrankung beschrieben worden ist. Äußerlich zeigte der Magen das Aussehen eines höckerigen Tumors, indem die Serosa ganz unregelmäßig durch die veränderten Schleimhautpartien hervorgebuchtet war. Bei Eröffnung des Magens fanden sich auch hier alle Übergänge von den Anfangsstadien mit einzelnen, isolierten papillären Erhebungen an der Grenze zwischen Vor- und Hauptmagen angefangen bis zu den schwersten, den ganzen Vormagen ausfüllenden Auflagerungen. Histologisch waren auch hier keine carcinomatösen Veränderungen festzustellen, sondern es handelt sich mehr um einen entzündlich proliferativen Prozeß mit teils hochgradigster Hyperkeratose, teils stärkerer proliferativer Wucherung des Stratum spinosum, das breite Epithelzapfen unter Verschmälerung bzw. Auffaserung der Musc. muc. in die Tiefe sandte. Auch richtige papillomatöse Zottenbildungen konnten beobachtet werden. Die Schleimhaut war teilweise verschmälert, so daß das veränderte Epithel die äußere Muscularis fast berührte, zum größeren Teil war sie stark verbreitert, ödematös, blutreich und diffus von Rundzellen, darunter reichlich eosinophilen, durchsetzt. Als Beispiel für die durch Teer und Thallium hervorgerufenen Veränderungen lassen wir einige makroskopische und mikroskopische Magenbilder folgen, die die Ähnlichkeit beider Prozesse zeigen.

Bevor wir nun auf die Deutung dieser interessanten Veränderungen eingehen, wäre erst ein weiterer für die Thalliumforschung höchst wichtiger Befund hervorzuheben, der sich besonders gut dem von uns nach oraler Thalliumzufuhr bei Ratten beobachteten Symptomkomplex, wie Haarausfall, Katarakt, Wachstums- und Entwicklungshemmung, eingliedert und uns eine weitere Bestätigung der von uns ausgesprochenen Ansicht von der Wirkung des Thalliums auf das endokrine System gibt. Es handelt sich um schwere Veränderungen des Skelettsystems, die wir unter 91 Tieren in 66 Fällen gefunden haben. Die einzelnen Knochen waren weicher als normal und zeigten schwerste Verkrüm-



›. 1. **Normaler Ratmagen. Oben: Vorgen. Unten: Hauptmagen.**



Abb. 2. Durch Teer veränderter Rattenmagen. Oben: Veränderter Vormagen. Unten: Normaler Hauptmagen.

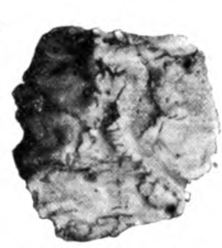
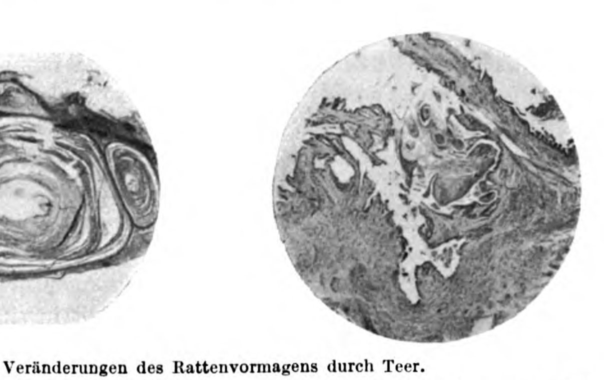


Abb. 3. Durch Thallium veränderter Rattenmagen. Oben: Vormagen schwer verändert. Unten Hauptmagen normal.



Abb. 4. **Normale Schleimhaut des Rattenvormagens.**

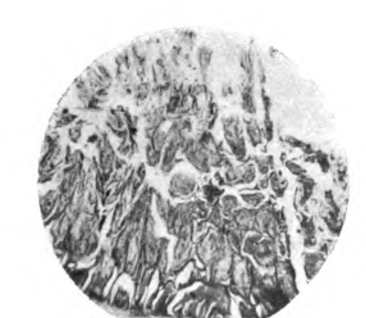


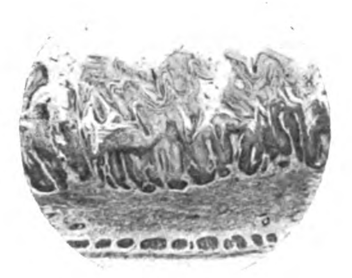


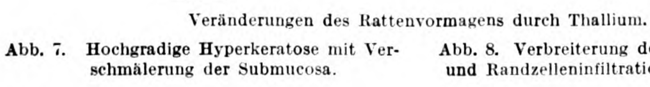
Veränderungen des Rattenvormagens durch Teer.

Abb. 5. Schwere Hyperkeratose mit Verschmälerung der Submucosa.

Abb. 6. Papilläre Wucherungen und Verbreiterung der Submucosa.







Veränderungen des Rattenvormagens durch Thallium.

Abb. 7. **Hochgradige Hyperkeratose** mit Verschmälerung der Submucosa.

Abb. 8. Verbreiterung des **Stratum** spinosum **und** Randzelleninfiltration **der Submucosa.**

mungen und Abbiegungen, an deren Stellen sich Auflagerungen von weichen, callusähnlichen Massen fanden. Auf diese Weise wiesen Brustkorb und Wirbelsäule hochgradige Deformitäten auf, und besonders die Extremitäten zeigten entsprechend der Belastung vor allem an Fibula und Tibia Abknickungen und Auftreibungen, die nunmehr eine Klärung für die bereits früher erwähnten Gangstörungen bei Thalliumratten geben. Histologisch erwies sich der Knochen als kalkarm, die callösen Massen als aus des Kalkes völlig entbehrendem osteoidem Gewebe bestehend. Daß wir es hier mit einer schweren Störung des Kalkstoffwechsels zu tun haben, zeigten auch weitere gemeinsam mit *Klopstock* angestellte Untersuchungen des Serumkalkspiegels, über die nach Abschluß an anderer Stelle ausführlich berichtet werden wird.

Die Beziehungen des Kalkstoffwechsels zum endokrinen System, besonders zu den Epithelkörperchen sind experimentell von zahlreichen Forschern erwiesen worden, ebenso ist die Theorie der endokrinen Pathogenese bei dem Syndrom der calcipriven Osteopathie, der sowohl Rachitis als auch Osteomalacie zugehören, von namhaften Forschern (*Bauer*, *Biedl*, *Curschmann* u. a.) gut fundiert und anerkannt. Im Zusammenhang mit den bereits früher von uns als endokrin bedingt angenommenen Thalliumveränderungen wie Katarakt, Alopecie u. a. m. müssen wir wohl also auch hier eine speziell den endokrinen Apparat schädigende Wirkung des Thalliums annehmen. Inwieweit auch für den Prozeß am Magen dieselbe Wirkung in Betracht kommt, ist schwer zu entscheiden. Daß Störungen und Schädigungen der Magenfunktion durch endokrine Einflüsse bzw. durch die damit in engem Zusammenhang stehenden Gleichgewichtsstörungen im vegetativen Nervensystem entstehen können, wird besonders von *v. Bergmann* und von *Rößle* betont. Uns erscheint auch auf Grund der hervorgehobenen Tatsachen dieser Wirkungsmodus für das wahrscheinlichste. Eine direkt lokale Reizwirkung auf die Magenschleimhaut ist vollständig auszuschließen, da einmal bei der Teerapplikation das schädigende Agens nur mit der Rectalschleimhaut in Berührung gekommen ist und da es uns ferner auch bereits bei parenteraler Zufuhr von Thallium gelungen ist, die gleichen Veränderungen sowohl am Magen wie am Skelettsystem zu erzeugen. Man könnte höchstens noch an eine gerade den besonders dafür disponierten Vormagen treffende toxische Schädigung durch die im Körper resorbierten Giftstoffe denken.

Bezüglich des Teers müssen wir jedenfalls ebenfalls annehmen, daß er nicht durch direkte Berührung von außen (wir fanden ihn nicht im Magen, sondern in Lymphdrüse und Niere, auch müßte er durch Antiperistaltik aus dem Rectum bis in den Magen gelangt sein), sondern von der Blutbahn aus seine Wirkung entfaltet hat, was bisher überhaupt nicht bekannt war.

Wenn wir nun auch kein eigentliches Carcinom bisher erzeugt haben, so steht die Epithelwucherung doch so im Vordergrund der Veränderungen und ähnelt den benignen Effekten *Fibigers*, daß hierdurch hypothetisch immerhin ein Anhaltspunkt, eine Direktive dafür gewonnen ist, daß möglicherweise für die Carcinomentwicklung — vielleicht als disponierend für den dazu tretenden Reiz — das vegetative und endokrine System eine Rolle spielt. Kombinationsversuche mit Teer und Thallium, die wir auch bereits angestellt haben, hatten allerdings bisher keine Carcinomentwicklung im Gefolge. Die Versuche werden fortgesetzt.

---

30. Herr Lipschütz-Wien: **Die Hautveränderungen bei der experimentellen Erzeugung des Teercarcinoms der Maus mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen Pigmenterzeugung.**

Nach kurzer Schilderung der bei der experimentellen Erzeugung des Teercarcinoms der Maus gesetzmäßig auftretenden typischen Hautveränderungen (1. Pachydermie, 2. Alopecie, 3. „präcanceröse" Warzen, 4. Carcinom, in seltenen Fällen Sarkom und 5. exanthematisch zerstreut angeordnete Talgdrüsenwucherungen [als Spätsymptom in etwa 10% der Fälle]) und Vorführen von Diapositiven und *Kayserling*-Präparaten, geht Vortragender zur Besprechung der *experimentellen Pigmenterzeugung* durch Teerpinselung über. Die Pigmentierung stellt, in *dermatologischer* Hinsicht, vielleicht den bemerkenswertesten Hautvorgang im Rahmen des Gesamtprozesses dar und ihre biologische Bedeutung soll noch in weiteren Untersuchungen verfolgt werden.

Es werden zunächst die in früheren Arbeiten beschriebenen drei klinischen Typen der Pigmentierung (1. „pigmentierte" Pachydermie, 2. fleckenförmige Melanome und 3. knotenförmige Melanome) in Kürze geschildert und nachher ausführlich *die örtlichen und zeitlichen Verhältnisse bei der experimentellen Pigmenterzeugung, die nach bestimmten Gesetzen erfolgt*, besprochen. Das ursprünglich vollkommen pigmentfreie Oberflächenepithel erscheint sukzessive intensiver pigmentiert bis zum 4. Versuchsmonat, in dem sich eine deutliche „Pigmentunruhe" bemerkbar macht. Im 7. Monat wird das Epithel wieder vollkommen pigmentfrei. Im Corium, das schon normalerweise spärliche pigmentführende Zellen aufweist, zeigt die „Pigmentkurve" einen ganz anderen Verlauf: bis zum 4. Monat keine oder nur geringfügige Pigmentvermehrung, später excessive Pigmenterzeugung, die zum Auftreten der „Melanome" führt. Diese sind, zum allergrößten Teil, aus morphologisch besonders charakterisierten Zellen („Melanomzellen") aufgebaut, die sich daher auch von den anderen Typen pigmentführender Zellen

der Mäusehaut wesentlich unterscheiden; sie stellen echte *Cutismelanoblasten* dar.

Der experimentelle Pigmentierungsvorgang scheint von *Lichteinwirkung* vollkommen unabhängig zu sein.

Diskussion.

Herr **Bloch**-Zürich. Was die Frage der Disposition bei der Erzeugung experimenteller Carcinome angeht, so besteht eine solche zweifellos für verschiedene Tierarten und wohl auch bis zu einem gewissen Grade individuell. Das zeigen am besten die schönen Versuche von *Fibiger* mit der Verfütterung von Spiropteren. Das gleiche gilt ferner auch für das Teercarcinom, das sich bei Mäusen relativ leicht, auch noch, wenn auch weniger sicher, bei Kaninchen, nicht aber bei Meerschweinchen erzeugen läßt. Bei Ratten sind bisher mit Teer nur ganz vereinzelte Tumoren und zwar Sarkome erzeugt worden. Es ist aber zu beachten, daß auch die Qualität des Teeres eine ganz außerordentliche Bedeutung hat. Nach meinen Versuchen steht es unzweifelhaft fest, daß es Teere gibt, in denen die carcinomerzeugenden Substanzen vollständig fehlen. Daraus geht hervor, daß die regulären, bekannten, allen Teeren gemeinsamen Teerbestandteile nicht die carcinomerzeugenden sein können. Des ferneren konnte ich nachweisen, daß es sich wahrscheinlich im Teer nicht um eine einzige carcinogene Substanz handeln kann, sondern daß man vielmehr verschiedene solche Substanzen unterscheiden muß (die meisten in den höchsten neutralen Fraktionen, andere aber auch in den tieferen und sogar im Rückstand). Das Resultat der Versuche in Berlin beruht wohl eher auf einer Differenz in der *Qualität* des Teeres als auf einem refraktären Verhalten der Mäuse. Nach meinen Erfahrungen gelingt es, mit einem geeigneten Teer Carcinome zu erzeugen, gleichgültig woher die Mäuse stammen. Darin, d. h. eben auf der Ausschaltung des dunkeln und so schwer faßbaren individuellen Faktors, des *Terrains*, beruht ja eben der große Fortschritt, den wir den japanischen Forschungen zu verdanken haben.

Daß auch resorbierter Teer Wirkungen mannigfaltiger Art, vielleicht auch maligne Proliferationen, auszulösen vermag, ist a priori nicht von der Hand zu weisen. Die Versuche mit rectalen Teerinfusionen scheinen mir jedoch nicht beweisend zu sein, da ein Abschlecken des Teeres (wie das bei Mäusen oft beobachtet ist) sich dabei wohl kaum vermeiden läßt.

Herr **Bering**-Essen betont die Häufigkeit des Vorkommens von Teerkrebs im rheinisch-westfäl. Industriebezirk. Ausschlaggebend für das Auftreten des Krebses ist der Ausgangspunkt des Teeres, nämlich die Art der Kohle. Das Auftreten von Krebsknoten im Gesicht wird ohne allen Zweifel durch die Einwirkung des Lichtes gefördert. Unerklärlich bleiben vorläufig die Krebsknoten an der Scrotalhaut. Vielleicht geben die *Buschke*schen Untersuchungen eine Aufhellung der Ätiologie.

Herr **E. Hoffmann**-Bonn erinnert daran, daß nach innerlicher Aufnahme von Teersubstanzen, eventuell durch Einatmung, ebenfalls eine Teermelanose mit breitem Chromatophorenband in der Papillarschicht der Cutis von ihm beobachtet worden ist, was für die Deutung der Kriegsmelanose wichtig erscheint.

Herr **B. Lipschütz**-Wien. Ich habe auf Fernwirkungen bei mit *Teer* vorbehandelten *Mäusen* bereits vor geraumer Zeit in einer Reihe von Arbeiten hingewiesen; die Angaben *Buschkes* über seine Versuchsergebnisse an Ratten bewegen sich somit in der gleichen Arbeitsrichtung.

Herr **Rothman**-Gießen. **Das Bindeglied zwischen krebserzeugender und pigmenterzeugender Wirkung der Teerpräparate ist scheinbar in den wasserlöslichen Phenolen zu suchen.**

Herr **Buschke**-Berlin: **Schlußwort.**

Bezüglich der Bemerkungen des Herrn *Bloch*, daß die Mäuserasse bei den Teerwirkungen keine Rolle spiele, möchte ich darauf hinweisen, daß wie gesagt bei den Berliner Mäusen weder bei uns noch im Krebsinstitut Carcinom erzeugt wurde; daß aber die betreffende Teerart dazu befähigt ist, geht daraus hervor, daß im Krebsinstitut in ausgezeichneter Weise es gelang, bei Kaninchen Hautkrebs hervorzurufen, so daß ich es doch für wahrscheinlich halte, daß zum mindesten die Rasse auch eine große Bedeutung hierfür hat. Im übrigen weist ja die Lokalisation der von uns erzeugten Epithelwucherungen in einem bestimmten Abschnitt des Rattenmagens, demselben, in dem *Fibiger* neben sehr ähnlichen Veränderungen richtiges Carcinom erzeugt hat, darauf hin, daß sogar eine lokale Disposition für solche Veränderungen existiert.

---

31. Herr **V. E. Mertens**-München: **Pigmentveränderungen an einem Melanomschimmel.**

Die 14 jährige Schimmelstute hatte an der Schweifrübe und um den After ein sehr großes knolliges Melanosarkom, das in erheblicher Ausdehnung zerfallen war. Eine schwarze Jauche lief beständig an den Beinen des Tieres hinab. Unter unveränderter Haut fand sich ein faustgroßer Knoten in der Nähe des Euters, kleinere Knoten saßen unter der Haut des Rumpfes. Der Zustand war derart, daß jeder Eingriff abgelehnt und die Schlachtung erwogen wurde. Diesem völlig aufgegebenen Tiere entfernte nun Herr Prof. *Mayr* auf meine Bitte den Knoten am Euter.

Ich verarbeitete die Geschwulst zu einem Brei, von dem immer 1 g mit 9 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt wurde unter Zusatz von 1 ccm 5 proz. Carbollösung behufs Abtötung der Zellen. Es ist dies das von *Keyßer* vorgeschlagene Verfahren.

Von der so zubereiteten Geschwulst wurden dem Tier von Mitte Juli bis Mitte September 1922 14 g (= 140 ccm Aufschwemmung) unter die Haut des Halses gespritzt, was gut vertragen wurde. Der Erfolg zeigte sich zunächst im Aufhören der stinkenden Absonderung. Die schmierigen Flächen überhäuteten sich! Die Geschwulstmassen verkleinerten sich, so daß z. B. die anfangs bis auf ein 2—3 cm langes Stück verdeckte Schamspalte wieder freilag. Die Schweifrübe trocknete, der Schweif wurde wieder beweglich. Die Knoten unter der Rumpf-

haut verschwanden. Es ergab sich also, daß der Kampf gegen eine bösartige Geschwulst auf diesem Wege aussichtsvoll sein kann.

Anfang Oktober, also $2^1/_2$ Monate nach Beginn der Behandlung waren die Erscheinungen ausgeprägt, von denen hier berichtet werden soll.

Das ursprünglich gleichmäßig weiße Fell sah geapfelt aus. Auf der rechten Hüfte waren z. B. 15 bis Markstück-große Flecke. Nach Rasieren ergab sich, daß die Zeichnung von pigmentlosen Stellen in der dunklen Haut herrührte. Die über den ganzen Körper verstreuten Flecken waren unregelmäßig rund, vielfach scharf begrenzt, rosig. Der Vergleich von (zum Teil vorgewiesenen) Aquarellen und Lichtbildern aus verschiedenen Zeiten ergab das Fortschreiten der Veränderungen. An einem besonders großen Fleck konnte mittels Pausen ein Schwanken nach beiden Seiten festgestellt werden: eine Unterbrechung in der Behandlung hatte Kleinerwerden des Fleckes zur Folge, nach Wiederaufnahme der Einspritzungen wurde er wieder größer. Es machte den Eindruck, als sei der Farbschwund ein Zeichen der Besserung der Krankheit.

Noch eine andere Art der Entfärbung zeigte sich, und zwar an den normalerweise schwarzgrauen, unbehaarten Stellen, d. i. am Maul, Damm, Innenfläche der Schenkel. Es entstanden weiße Flecke, die teilweise beträchtliche Größe erreichten. Sehr lebhaft war dieser Vorgang über der Geschwulst. Die dünne Haut überspannte die Geschwulst ganz knapp, so daß an vielen Stellen die Epidermis unmittelbar an die Geschwulst stieß. Niemals aber entfärbte sich die tiefschwarze Geschwulst, immer nur die Haut. Am schwarzen Maul führte der Vorgang dazu, daß an der rechten Seite ein großer, zusammenhängender weißer Fleck dem Tier ein ganz verändertes Aussehen gab. Dies ist von besonderem Interesse, weil es in der Tiermedizin als eine Art Dogma gilt, daß Abzeichen etwas Unveränderliches sind und nicht erworben werden.

Die mikroskopische Untersuchung der entfärbten Haut ergab, wie zu erwarten, den Schwund des Pigmentes aus der Epidermis. Es fiel auf, daß dort, wo in der Epidermis die Pigmenthäufung unverändert ist, Haarwurzelscheiden und Drüsenepithelien pigmentfrei sind, wo aber das Pigment in der Epidermis fehlt, die äußeren Wurzelscheiden Pigment enthalten. Dies und der Umstand, daß weit jenseits aller Drüsen und aller Haarpapillen Farbkörner zu finden sind, spricht dafür, daß die Farbabfuhr auch von der Haut nach innen erfolgt. Worauf die Entfärbung beruht, weiß ich nicht. Ich habe einem gesunden Rappen 170 ccm des Schimmelblutserums unter die Haut und 40 ccm in eine Vene gespritzt, ohne daß sich auf der Haut irgend etwas zeigte.

Erschwert wird das Verständnis der Erscheinungen dadurch, daß die Entfärbung der nicht nachweislich erkrankten Haut hier als Zeichen

der Genesung auftritt, während sonst Pigmentverlust an Stellen gefunden wird, wo entzündliche Zerstörungen stattfanden, wo Narben sich bilden, wo die Krankheit sitzt oder in irgendeiner Erscheinungsform saß. Vielleicht bringt die weitere Beobachtung des Tieres einen Aufschluß.

Diskussion.

Herr **Moncorps**-München. Hinsichtlich der Ausführungen des Herrn *Mertens* möchte ich auf die Untersuchungen *Thannhausers* hinweisen, der bei 2 Fällen menschlicher Melanosarkomatose das Melanogen, welches im Harn mit $FeCl_3$ Grünfärbung ergibt, als *Homoprotocatechusäure*, Brenzcatechinessigsäure, identifizierte. Diese hat nichts mit der die Thormälensche Probe gebenden Substanz zu tun.

Da das Dioxyphenylanin, das Dopa *Blochs*, als Eiweißspaltprodukt im intermediaren Eiweißstoffwechsel unbekannt ist, kommen als Vorstufen der Homoprotocatechusäure nur das Tyrosin und das Phenylalanin in Frage.

Nach *Neubauers*, *Dakins* u. a. Versuchen geht der normale Tyrosinabbau *über die Oxyphenylbrenztraubensäure* nicht zur Homoprotocatechusäure, sondern zur Hydrochinonessigsäure.

Wir versuchten nun das normale intermediäre Abbauprodukt des Tyrosin, die Paraoxyphenylbrenztraubensäure, auf ihre Beziehung zur normalen Pigmentgenese zu prüfen.

Das Ergebnis ist kurz folgendes:

Paraoxyphenylbrenztraubensäure, welche in Wasser leicht löslich und luftbeständig im Gegensatz zu Dopa ist, gibt bei 2 promill. Lösung nach Zusatz von 1 Tropfen verdünnter $FeCl_3$-Lösung *violette* Farbreaktion.

a) Diese Farbreaktion ändert sich nicht, nachdem die 2 promill. Lösung für 24 Stunden bei 37° mit quarzsandverriebenen Gefrierschnitten frischer mesodermaler Organe beschickt worden ist.

b) Wird jedoch frische, pigmentführende Haut, in gleicher Weise verarbeitet, der Lösung unter gleichen Bedingungen zugesetzt, so schlägt die $FeCl_3$-Reaktion in einen *gelb-roten* Farbton um.

c) Bei einer Versuchsdauertemperatur von 60° wird die Farbreaktion dahin modifiziert, daß zunächst ein hellvioletter Farbton auftritt, der jedoch innerhalb weniger Sekunden sich zu einem leicht gelblich-rötlichen aufhellt.

Agareingebettete Gefrierschnitte von durch Biopsie gewonnener Haut werden für 24—36 Stunden in eine 2 promill. Lösung unserer Substanz bei 37° eingelegt. Die Lösung ist vor und nach dem Versuch farblos. Makroskopisch zeigen die Schnitte einen eben wahrnehmbaren grau-grünbraunen Hauch, mikroskopisch im Vergleich zum gefärbten und ungefärbten Nativschnitt

1. eine ausgesprochene *Verstärkung* und *Vermehrung* der Pigmentgranula in den melanoblastischen Zellen, daneben auch eine leichte Braunfärbung des Protoplasmas derselben. Dendritenzellen wurden besonders an Schrägschnitten beobachtet. An den Chromatophoren der Cutis konnten wir keine Verstärkung durch unsere Versuche feststellen.

2. Die Reaktion ist *diskontinuierlich*, in albinotischer und gekochter Haut nicht nachweisbar.

Mit dem Brenzcatechinalanin, dem Dopa *Blochs*, erhoben wir die gleichen Befunde, wie *Bloch* sie angibt.

In ähnlicher aber schwächerer Weise ohne eine ausgesprochene Protoplasmaverfärbung bekommt man diese Reaktion mit Brenzcatechinbrenztraubensäure und der Homoprotocatechusäure.

Gestützt auf unsere Versuche mit der Paraoxyphenylbrenztraubensäure, dem normalen intermediären Stoffwechselprodukt des Tyrosin, möchte ich nicht glauben, daß die Pigmentbildung der Haut sich derartig vollzieht, daß ein im intermed. Stoffwechsel aus Tyrosin gebildeter Brenzcatechinabkömmling an die Pigmentzelle zur Pigmentbildung herangeführt werden muß.

Vielmehr möchte ich es für sehr wahrscheinlich halten, daß die Pigmentzelle *selbst* das für die Pigmentbildung nötige Brenzcatechinderivat bildet (*Brenzcatechinase*).

Als Vorstufe des für die Pigmentbildung nötigen Brenzcatechinderivates kommt hier nur die aus dem Tyrosin entstandene Paraoxyphenylbrenztraubensäure in Frage.

Diese hat tatsächlich nach meinen Versuchen eine Vermehrung des granulären Pigmentes in den Melanoblasten gegeben.

Herr **Lipschütz**-Wien. Die Beziehungen zwischen pathologischer Pigmentbildung und Blastomgenese beanspruchen ganz besondere Beachtung; die bisher viel zu wenig gewürdigten Arbeiten *Jägers* scheinen mir hier einen viel versprechenden Weg in der Deutung der Entstehung der Neoplasmen anzugeben.

Herr **Rothman**-Gießen. Im Laufe der Pigmentbildung nach Lichteinwirkung nimmt der Tyrosingehalt des Serums ab; die *Bloch*sche Ansicht über die hämatogene Zufuhr der Pigmentvorstufen besteht demnach zu Recht. Das Licht führt aber auch zu einer Proteolyse der thyrosinreichen Hornsubstanzen, so daß die Annahme der Entstehung der Propigmente im Gewebe selbst (*Meirowsky, Thannhauser* und *Moncorps*) durchaus naheliegend ist. In beiden Fällen werden zunächst die Monoxyphenole zu Brenzcatechinderivaten oxydiert und erst dann als Pigment ausgefällt.

Herr **Bloch**-Zürich. Der von *Tannhauser* geführte Nachweis eines Brenzcatechinkörpers im Urin bei allgemeiner Melanose bildet zunächst eine starke Stütze der von mir zuerst auf Grund der Dopatheorie aufgestellten Hypothese, daß Brenzcatechinderivaten bei der normalen Pigmentierung eine große Bedeutung zukommt.

Der Unterschied meiner Auffassung von der eben erwähnten erscheint mir sekundärer Art und besteht im folgenden: Ich nehme an, daß die Vorstufen des Pigmentes, welche vielleicht dem Dioxyphenylalanin nahe stehen, schon im Blute vorhanden sind, durch den Kreislauf den pigmentbildenden Hautzellen zugeführt und dort in Pigment umgewandelt werden. *Tannhauser* und *Moncorps* lassen den brenzcatechinähnlichen Körper erst in der Zelle entstehen. Nach ihrer Annahme ist die Muttersubstanz des Pigmentes keine Ortho-Dioxyphenylverbindung, sondern Paraoxyphenylbrenztraubensäure. Das ist an sich wohl möglich, aber nur dadurch zu entscheiden, daß man auch mit dieser Substanz positive Reaktionen erhält, die sich mit der Dopareaktion vergleichen lassen.

Nachträgliche Anmerkung: Von einer solchen positiven Reaktion habe ich mich allerdings an Hand der Originalpräparate nicht überzeugen können. Der Einwand, daß das an der geringeren Oxydabilität dieser Substanz liege, wird dadurch hinfällig, daß auch ebenso oxydable oder oxydablere Körper als Dopa (Adrenalin, Pyrogallol usw.) keine Reaktion geben. Die Spezifität des Dioxyphenylalanins bleibt also nach wie vor bestehen.

Herr **Thannhauser**-München. Gewöhnlich werden unter der Bezeichnung Pigment die heterogensten gefärbten Ablagerungen verstanden. Als Pigment

sollte man eigentlich nur das normale Hautpigment bezeichnen, das nach den Untersuchungen von *Bloch* und eigenen Untersuchungen einheitlicher Genese sein dürfte. Ich glaube nicht, daß die Pigmentanhäufungen, welche Herr *Lipschütz* durch Teereinreibungen erzeugte, mit dem normalen Hautpigment identisch sind.

---

32. Herr **J. K. Mayr**-München: **Die Hauterscheinungen beim Diabetes.**

Die Hauterscheinungen, die beim diabetischen Individuum zur Beobachtung kommen, sind grundsätzlich in 2 Gruppen zu scheiden. Bei der einen sind alle die bakteriellen Infektionen zu nennen, bei denen dem Diabetes nur ein unterstützendes Moment im Sinne einer Verstärkung der Intensität und einer Verzögerung der Heilungstendenz zuzuerkennen ist. Diese Begünstigung liegt in der Vermehrung der Virulenz der Eitererreger, bei denen, wie die Versuche von *Nikolas* und *Großmann* an Staphylokokkenkulturen gezeigt haben, bereits ein geringgradiger Zusatz von Zucker zum Nährmedium eine Steigerung hervorruft. Da ferner eine Vermehrung des Blutzuckers *vor* der Zuckerausscheidung im Urin vorhanden sein kann, so können unter Umständen langdauernde Eiterungen gewissermaßen als prämonitorisches Zeichen zu deuten sein, ohne daß es deshalb immer zu einem klinischen Diabetes kommen muß. Diese Diabetesdermatosen sind an sich unspezifisch und uncharakteristisch und umfassen alle diejenigen Hauterscheinungen, die durch banale Eitererreger bedingt werden, wie Follikulitiden, Furunculosen, Pyodermien, Ecthymaformen, Gangrän u. dgl. Diese Erscheinungen sind in der Hauptsache lokal angeordnet und nur vereinzelt vorhanden. Bei der 2. Gruppe steht dem Diabetes ein ursächliches Moment zu. Hier sind zunächst zu nennen alle die Reizerscheinungen, die in der Umgebung der Harnröhrenmündung auftreten und durch den zuckerhaltigen Urin bedingt werden. In erster Linie sind hier Ekzeme und Balanitiden, die an diesen Stellen beobachtet werden, zu erwähnen. Der Sitz ist hauptsächlich am vorderen Teil des Praeputiums, dasselbe wird infiltriert, die Infiltration verursacht einen mehr oder weniger hohen Grad von Phimose. Das Ödem kann in phlegmonöse Prozesse übergehen. Nach Abheilung der Entzündung sieht man den kleinen Geschwürsflächen entsprechend kleine derbe Narben. Die Lippen der Urethralmündung können sich verhärten und durch narbigen Zug verengen. In diesem günstigen Nährboden können sich sekundär Staphylokokken ansiedeln und zu Eiterungen führen. Zu den primären Diabetesdermatosen gehören auch solche, bei denen der in der Haut verteilte Zucker durch einen Reiz auf die sensiblen Nervenendigungen zu Sensationen, vor allem zu Juckreiz führt, und wir die Folgeerscheinungen dieses Juckens in Form von Kratzeffekten, die dann sekundär vereitern können, bei

manchen Personen von Ekzemen, Erythemen, urticariellen Efflorescenzen sehen. Auch die Störungen an sekretorischen Nerven, wie vor allem diejenigen der Schweißsekretion, scheinen hierher zu gehören. Nach *Kochmann* kann auch die reichliche Ausscheidung des Zuckers durch das Gefäßnetz der Knäueldrüsen hier Entzündungen veranlassen, die dann ebenfalls wieder durch Sekundärinfektion ähnliche Bilder wie die der 1. Gruppe der Diabetesschädigungen der Haut darstellen können. Die geringe Schweißabsonderung führt ferner zu einer Trockenheit der Haut, die dann ihrerseits wieder einen Pruritus im Gefolge hat. So gehen hier die einzelnen Formen der 2. Gruppe ineinander über, d. h. die Primärläsionen beim Diabetes liegen nicht immer in den gleichen Ursachen. Zu dieser 2. Gruppe, in der der Diabetes das ursächliche Moment darstellt, gehört auch das diabetische multiple Xanthom. Hier sehen wir zum ersten Male, daß eine Dermatose, die wir zum Diabetes zählen müssen, akut und multipel in Erscheinung tritt. Bei allen übrigen Formen handelte es sich um Erscheinungen, deren Auftreten, man möchte sagen, ebenso allmählich erfolgt wie der Diabetes selbst, deren Beginn wohl kaum auf den Tag angegeben werden kann, bei denen wir, wenn wir auch vielleicht mehrere Herde sehen, doch nur eine sehr beschränkte Anzahl von Einzelgebilden unterscheiden können. Ferner sehen wir hier in gewissem Gegensatz zu den sonstigen Diabetesschädigungen der Haut diese Eruption in einer Zeit in Erscheinung treten, in welcher der Beginn des Diabetes um Jahre zurückliegt.

Außer den genannten Erscheinungsformen sehen wir nun noch eine Gruppe von solchen, deren Deutung gewissen Schwierigkeiten unterworfen ist. Es handelt sich hier um akute Schübe von einer großen Zahl von Einzelefflorescenzen, die, obwohl sie nicht immer ein gleiches Bild zeigen, dennoch unter *einem* Gesichtswinkel zu beurteilen sind. So hatten wir Gelegenheit, vor kurzem einen solchen Fall zu beobachten. Es handelte sich um einen 51 jährigen Patienten, der mit einem schweren Diabetes eingeliefert wurde und nach einigen Wochen zum Exitus kam. Der Diabetes bestand seit Jahren, anamnestisch ist nur hervorzuheben, daß sich der Patient vor Jahren luetisch infiziert hatte und deshalb mehrmals behandelt wurde. Die WaR. wäre seit mehreren Jahren immer positiv gewesen. Der Kranke litt bereits seit längerer Zeit an mehr oder weniger ausgedehnten Furunkulosen, besonders an den unteren Extremitäten, von denen auch in der Klinik noch ein ziemlich tiefgehender Prozeß am rechten Unterschenkel bestand. Zwei Wochen nun vor seiner Aufnahme in die Klinik war ein noch bestehendes Exanthem, das von mäßigem Jucken begleitet war, aufgetreten. Dieser Ausschlag dehnte sich über den ganzen Stamm aus, hatte auch die Extremitäten ergriffen und war besonders stark an den Palmae manus

und Plantae pedis ausgeprägt. Es setzte sich aus einer Unsumme von Einzelefflorescenzen zusammen, die eine papulöse Form und eine ziemlich derbe Konsistenz besaßen. Ihre Größe entsprach derjenigen eines papulösen Syphilids. Der Hof war zum Teil gerötet, zum Teil lag an der Peripherie eine ziemlich festhaftende Schuppe, die Papel selbst war teils von braun-rötlicher, im allgemeinen mehr rötlicher Farbe, das Zentrum in einer großen Anzahl von Efflorescenzen zur Eiterpustel umgewandelt. Die Pustelbildung war nur an größeren Herden zu beobachten und bildete sich erst nach einem rein papulösen Stadium aus. Ein Teil der Knötchen war follikulär angeordnet, der größere Teil stand in keinem sichtbaren Zusammenhang mit den Follikeln. Das ganze Exanthem erinnerte, abgesehen von der oft sehr rötlich entzündlichen Verfärbung sehr stark an ein psoriasiformes-pustulöses Sekundärsyphilid. Seine Rückbildungstendenz war sehr gering, an den abgeheilten Papeln und Pusteln zeigten sich Pigmentationen. Eine entfernte Ähnlichkeit war auch mit dem diabetischen Xanthom vorhanden, so die akute Eruption, der gerötete Hof, die zentrale Gelbfärbung. Auch die Beobachtung, daß nur ein Teil der Knötchen diese zentrale Gelbfärbung aufwies, während die anderen als rötliche Papel bestehen blieben, würde ja nicht gegen die Diagnose eines Xanthoms, bei dem ähnliches beobachtet wird, sprechen. Der histologische Befund war natürlich ein absolut verschiedener. Die Epidermis war an den Pusteln vollkommen zugrunde gegangen, an ihrer Stelle finden sich massenhaft polymorphkernige Leukocyten, deren Infiltrationen sich an einigen Stellen noch in die Papillarschicht und den Schweißdrüsen und Gefäßen entlang in die Cutis fortsetzen. Im übrigen sind weder in der Oberhaut noch in der Cutis Veränderungen zu beobachten. Es handelt sich demnach bei den Efflorescenzen um richtige Eiterpusteln, in deren Inhalt Staphylokokken gefunden wurden. Eine besondere Betonung der Follikeln ist, wie schon der makroskopische Befund dartat, nicht vorhanden. Während der letzten Lebenswochen bestand bei dem Patient leichtes Fieber. Derartige Allgemeinexantheme beim diabetischen Individuum sind in der Literatur so gut wie nicht beschrieben. Wir dürfen zu ihnen wohl 2 Fälle rechnen, die, obwohl sie nicht unbedeutende Abweichungen im klinischen Bild aufweisen, doch wohl hierher gehören. Es sind dies 1 Fall von *Koch* und *Bilmeyer*. Bei dem bei einem 6jährigen Kinde, das an schwerem Diabetes litt und zum Exitus kam, ein Exanthem auftrat, das sich aus Flecken und Knötchen von bläulich-roter Farbe zusammensetzte. Ein weiterer Fall (und im Anschluß daran noch weitere 8) ist von *Koch* beschrieben. Hier handelte es sich um einen schweren Diabetes, bei dem die akut entstandenen Herde aus erbsen- bis bohnengroßen, kreisrunden bis ovalen, makulösen Efflorescenzen bestanden. Der

Farbenton war mehr livid, ähnlich wie Maculae caeruleae. Die Ausdehnung des Exanthems erstreckte sich über den Stamm und die Extremitäten. Diese Exantheme sind von ihm nur bei Fällen von Diabetes mit Aceton und Acetessigsäure beschrieben und können sich bei Besserung zurückbilden, um bei einer neuen Verschlimmerung wieder erneut aufzutreten. Es wäre vielleicht möglich, alle diese Fälle als Toxikosen aufzufassen, die entsprechend den Arzneitoxikosen durch eine Ausscheidung des toxischen Agens, in diesem Falle also unter Umständen des Acetons, durch die Haut bedingt werden. Damit wäre in Einklang zu bringen die akute Eruption, die Morphologie des Exanthems, nicht im Gegensatz dazu stünden ihr relativ spätes Auftreten zu einer Zeit, in der schon lange vorher das Aceton in den Hautdrüsen vorhanden gewesen sein muß, die Beobachtung der Seltenheit der Exantheme im Vergleich zur Häufigkeit schwererer Diabetesformen. Es fragt sich aber, genügt eine solche Erklärung für alle diese Fälle oder müssen wir nicht dabei wieder einige Beobachtungen ausschließen und eine andere Erklärung dafür suchen. Wenn wir in unserem Falle speziell Eiterpusteln mit reichlichen Eitererregern in diesen vorfinden, so liegt es doch nahe, die Erklärung für diese Eiterungen in diesen Eitererregern zu suchen. Diese Erklärung wird daher von diesem Standpunkte aus dahin gehen, daß es sich um septische Prozesse handeln dürfte, deren Verbreitung auf dem Blutwege vor sich gegangen ist. Der lokale primäre Herd ist in dem ausgedehnten Geschwür am Unterschenkel zu suchen, von dem aus sich dann, wohl auch durch den Zuckergehalt des Blutes und des Gewebes begünstigt, die Aussaat der Staphylokokken und ihre Abschwemmung in die Haut ergeben hat. Auch für die von *Koch* publizierten Fälle ist ein ähnlicher Entstehungsmodus zu suchen, ohne daß dabei auch immer eine größere deutliche Eiterung gesehen werden muß. Diese Exanthemformen sind daher wohl am richtigsten in die erste Gruppe der Diabetesformen zu zählen, in denen der Diabetes nur ein unterstützendes Moment beim Zustandekommen bakterieller Hautläsionen darstellt, mögen nun diese direkt primär oder indirekt sekundär ausgelöst worden sein. Sie stellen nichts prinzipiell Neues dar, bedeuten aber wegen der sich aus ihrem Auftreten ergebenden Allgemeinsepsis, ganz abgesehen vom Diabetes, eine schwerwiegende Komplikation.

---

33. Frau **Stefanie Uliczka**-München: **Über Amyloid bei Dermatosen.** Erscheint ausführlich an anderer Stelle.

---

34. Herr **Siemens**-München: **Untersuchungen über die Ätiologie der Naevi.**

Schon immer hat man angenommen, daß die Muttermäler im wesentlichen erblich bedingt sind. *Bewiesen* aber hat das noch niemand. Denn das Beweismittel, das uns sonst zur Sicherstellung der erblichen Bedingtheit verhilft, nämlich der Nachweis familiärer Häufung, führte bei der Erforschung der Naevusätiologie nicht zum Ziele. Typische Muttermäler wurden, trotzdem sie doch an sich nicht besonders selten sind, nur ausnahmsweise bei mehreren Mitgliedern einer Familie beschrieben. Man kann hieraus aber auch nicht etwa den Schluß ziehen, daß die Muttermäler nichterblicher Natur seien; denn bei erblichen Merkmalen kann ja eine stärkere familiäre Häufung überhaupt nicht erwartet werden, wenn sie in komplizierter Weise erblich bedingt sind.

Die übliche familienpathologische Untersuchung führte also bei der Erforschung der Naevusätiologie bisher zu keinem Resultat und kann auch in Zukunft zu keinem Resultat führen: eine stärkere familiäre Häufung ist nicht da, und diese Tatsache gestattet weder in positivem noch auch in negativem Sinne einen sicheren Schluß. *Meirowsky* und *Leven* schlugen deshalb einen ganz anderen Weg ein, um die Erblichkeit der Naevi zu beweisen; sie stellten die vergleichende Morphologie in den Dienst der Naevusforschung und konnten durch die sorgfältige Zusammenstellung alles erreichbaren Materials zeigen, wie überraschend groß die Ähnlichkeit zwischen Naevusbildung und Tierzeichnung ist. Die Tatsache dieser Ähnlichkeit legt natürlich den Gedanken nahe, daß auch die Verursachung dieser beiden Bildungen ähnlich sei, daß also auch die Naevi, so wie Tierzeichnung, erblich bedingt seien. Ein Beweis der Erblichkeit kann aber auf diesem Wege niemals erbracht werden, denn es läßt sich doch unmöglich ausschließen, daß die festgestellte Ähnlichkeit nur eine rein äußerliche ist.

Wenn wir die Frage nach der Bedeutung der Erbanlagen für die Entstehung der Muttermäler sicher beantworten wollen, müssen wir daher nach einer neuen Methode suchen, die auf ganz anderen Untersuchungen fußt als die bisherigen. Eine solche neue Methode scheint mir die *Zwillingspathologie* zu sein, die das Vorhandensein pathologischer Zustände bei eineiigen Zwillingen erforscht.

Eineiige Zwillinge haben identische Erbanlagen. Alle Merkmale, durch die sie sich unterscheiden, müssen deshalb in entscheidender Weise durch Außenfaktoren bedingt sein. Mit Hilfe der Zwillingspathologie ist es also möglich, *Nichterblichkeit zu beweisen*, wozu die Familienpathologie niemals fähig ist.

Die Diagnose der Eineiigkeit ist nicht so schwierig wie vielfach angenommen wird. Mit absoluter Sicherheit ist sie freilich nur durch Untersuchung der Eihäute zu stellen. Prüfen wir aber eine größere

Reihe als erblich bekannter Merkmale, z. B. Haar-, Augen-, Hautfarbe, Gesichts-, Handbildung, Haaransatz usw., auf ihre Ähnlichkeit hin, so kann die Diagnose der Eineiigkeit bzw. der Zweieiigkeit auch ohne Besichtigung der Eihäute mit praktisch vollkommen ausreichender Sicherheit gestellt werden, da ja bei zweieiigen Zwillingen keine größere Ähnlichkeit zu erwarten ist als bei gewöhnlichen Geschwistern.

Ich untersuchte nun die Naevusbildung *bei 45 Paaren eineiiger Zwillinge* und fand bei ihnen 1783 glatte pigmentierte, erhabene pigmentierte und erhabene unpigmentierte Naevi. Darunter befanden sich auch mehrere münzengroße pigmentierte behaarte Mäler, ein tierfellähnlicher Naevus von mehreren Zentimetern Durchmesser und ein systematisierter Naevus, der allerdings nur wenige Zentimeter lang, aber doch eben ein typischer lineärer Naevus war. Niemals beobachtete ich unter diesen 1783 Fällen bezüglich Zahl, Lokalisation oder spezieller Form der Naevi eine Übereinstimmung bei beiden Zwillingen. Aus diesen Befunden folgt daher unmittelbar, daß der einzelne Naevus anderer ätiologischer Erklärungen bedarf als eines einfachen Verweises auf die Erbanlagen; hat von zwei erblich identischen Individuen das eine einen bestimmten Naevus an einer bestimmten Stelle, so pflegt das andere frei zu sein. Meine Befunde zwingen also zu dem unausweichbaren Schluß, daß *der einzelne Naevus paratypischer, nichterblicher Natur* ist.

Auf die Verhältnisse der Naevi vasculosi und der übrigen zur Naevusgruppe gehörenden Bildungen gehe ich hier nicht ein. Sie erwiesen sich z. T. gleichfalls als nichterblich (Naevi vasculosi, anaemici, depigmentosi), z. T. als erblich bedingt (Teleangiektasien, Comedonen, Epheliden). Bei den Epheliden zeigte sich, daß einfache Dominanz, wie sie von *Hammer* und *Meirowsky* angenommen wurde, nicht vorliegen kann. Denn unter 20 nichtidentischen Zwillingen, die ich zur Kontrolle untersuchte, bestand nur 3 mal eine Übereinstimmung in der Ephelidenbildung, 17 mal aber bestanden wesentliche Unterschiede. Bei einfacher Dominanz müßte man bei einem so häufigen Merkmal in mehr als 50% der Fälle Übereinstimmung erwarten. Die Epheliden sind also zwar erblich, jedoch in komplizierter Weise bedingt. Dadurch ist — wie ich glaube zum erstenmal — bei einem pathologischen bzw. an der Grenze des Pathologischen stehenden Merkmal des Menschen *Polyidie* (Vielanlagigkeit, Polymerie) mit exakter statistischer Methode nachgewiesen worden.

Was bei den Sommersprossen erblich ist, ist nicht die einzelne Ephelis, sondern die Gesamtheit der Epheliden, wenn ich so sagen darf: die Ephelidosis. Man könnte deshalb vermuten, daß es bei den Naevi ebenso ist; ist auch der einzelne Naevus nichterblicher Natur, so könnten doch starke individuelle Unterschiede in der Neigung zur

Naevusbildung bestehen. Auch diese Frage läßt sich mit Hilfe der Zwillingspathologie exakt beantworten. Zu diesem Zwecke zählte ich die Naevi bei den einzelnen Zwillingen aus und berechnete die Korrelation der Naevuszahlen bei identischen Zwillingen. Ich fand, daß tatsächlich eine, wenn auch nicht große, Korrelation besteht, daß folglich eine individuell verschiedene Disposition zur Naevusbildung existiert. Die Frage ist aber, ob diese Disposition idiotypischer (erblicher) Natur ist. Zu ihrer Entscheidung machte ich Kontrolluntersuchungen an nicht identischen Zwillingen. Ich fand, daß die Korrelation der Naevuszahlen bei diesen nur etwa halb so groß ist als bei den identischen Paaren. Da nun die nichtidentischen Zwillinge genau so unter gleichen Umweltverhältnissen aufzuwachsen pflegen wie die identischen, so muß eine geringere Ähnlichkeit nichtidentischer Zwillinge im Gegensatz zu der Ähnlichkeit der identischen als eine Auswirkung der Erbanlagen aufgefaßt werden. Die von mir gefundenen Zahlen berechtigen folglich zu dem Schluß, daß *eine individuell verschiedene, in ihrem Ausmaß allerdings geringe*, aber doch noch gut feststellbare *idiotypische Disposition zur Naevusbildung* tatsächlich existiert. Es ist hierdurch zum erstenmal gelungen, beim Menschen *eine erbliche Disposition zu einem nichterblichen Merkmal nachzuweisen.*

Meine Befunde gestatten weitreichende Schlußfolgerungen für die allgemeine und die spezielle Naevuslehre (Systematisierung, Scheckung, Atavismusnatur, Naevustheorien usw.). Darauf gehe ich hier natürlich nicht ein. Nur auf einen Punkt möchte ich kurz hinweisen. Da nach meinen zwillingspathologischen Befunden die Naevi nichterblicher Natur sind, kennen wir ihre eigentliche Ursache nicht. Eine Naevusdefinition darf folglich von der Ätiologie der Naevi im höchsten Falle nicht mehr enthalten als die Angabe, *daß sie unbekannt sei.* Nimmt man aber diesen Passus in eine Naevusdefinition auf, so scheiden alle erblichen Leiden als Leiden mit bekannter Ätiologie aus der Naevusgruppe aus. Das sind aber gerade diejenigen Dermatosen, die erst in den letzten Jahren und Jahrzehnten in den sich immer hemmungsloser erweiternden Naevusbegriff aufgenommen worden sind (*Darier*sche Krankheit, *Recklinghausen*sche Krankheit, Adenoma sebaceum, Keratosis palmaris usw.). Eine solche Definition, nach der der Satz gelten würde: „Was erblich ist, ist kein Naevus“, würde also den Naevusbegriff in seinem ursprünglichen Umfang wiederherstellen; sie würde aber in diametralem Gegensatz stehen zu derjenigen Naevusdefinition, welche jetzt die herrschende ist, und welche sich auf die keimplasmatische Naevustheorie stützt. Wenn man aber auf Grund meiner zwillingspathologischen Befunde anerkennt, daß die Naevi nichterbliche Mißbildungen sind, so ist *der keimplasmatischen Naevustheorie jeder Boden entzogen.* Wenn ich zu einer so radikalen Ablehnung dieser Theorie

komme, so möchte ich jedoch nicht dahin verstanden werden, daß nach meiner Ansicht die mühevolle Arbeit von *Meirowsky* und *Leven* umsonst gewesen sei. Das große Verdienst von *Meirowsky* und *Leven* sehe ich darin, daß diese Autoren der Ähnlichkeit menschlicher Hautmißbildungen mit der Tierzeichnung, auf die *Hebra* und später *Voerner* kurz hingewiesen hatten, in systematischer Untersuchung nachgegangen sind, und daß sie uns so die überraschende Ähnlichkeit der Muttermäler mit der Tierzeichnung demonstrieren konnten. Und wenn auch ihre Annahme, daß diese Ähnlichkeit durch gleiche Verursachung zustande komme, auf Grund der zwillingspathologischen Befunde abgelehnt werden muß, so ist doch die Feststellung einer solchen Ähnlichkeit nicht weniger interessant und nicht weniger wertvoll; denn es wird dadurch in umfassender Weise eine Fragestellung der *formalen* Genese der Muttermäler aufgerollt, welche durch meine Untersuchungen, die die *kausale* Genese der Naevi betreffen, gar nicht berührt wird. (Demonstration einiger Zwillinge mit Naevi spili, mit tierfellähnlichem Naevus, mit Naevus linearis, mit Fibroma pendulum, mit Naevus depigmentosus, mit Naevus vasculosus und mit Naevus vasculosus + anaemicus.)

---

35. Herr **Siemens**-München: **Über Epidermoide und Follikularcysten.**

Anamnestische Erhebungen an 114 Ateromfällen ergaben, daß *bei Epidermoiden familiäres Auftreten geradezu die Regel* bildet. Es wurde bei 68% der Fälle angetroffen. Infolge der bekannten Mangelhaftigkeit der Anamnesen darf man annehmen, daß in jedem Fall von typischem Epidermoid die entscheidende Ursache im Vorhandensein einer pathologischen Erbanlage gelegen ist. Bei denjenigen Atheromen, die aus klinischen Gründen nicht als Epidermoide sondern als Follikularcysten aufzufassen sind, liegen keine Anhaltspunkte für eine erbliche Genese vor.

Der Erblichkeitsmodus der idiotypischen Epidermoide ist der einer *unregelmäßigen Dominanz*. Nach unserem Material scheint sich die krankhafte Erbanlage bei etwa $^2/_3$ der Behafteten zu manifestieren. Trotzdem in unserem Material auf 97 Männer nur 18 Weiber trafen, lehren doch die Befunde an den sekundär ermittelten Fällen, daß die Bevorzugung des männlichen Geschlechts nur eine scheinbare ist, und daß in Wirklichkeit *Männer und Weiber in gleichem Maße befallen* werden. Die idiotypischen Epidermoide unterscheiden sich durch ihre ausgesprochene Erblichkeit nicht nur von den Follikularcysten, sondern auch von den *Dermoiden*, bei denen familiäres Auftreten nur außerordentlich selten beschrieben worden ist. Die Epidermoide sind daher ihrem ätiologischen Wesen nach keine Unter-

abteilung der Dermoidcysten, sondern durchaus eine selbständige Krankheitsform. Dadurch erst rechtfertigt sich nunmehr auch der alte Name „Epidermoid“ (*Heschl*).

Die erblichen Epidermoide sind nur ausnahmsweise im Gesicht (Stirn) und an anderen Stellen des Körpers, dagegen ganz vornehmlich *auf dem behaarten Kopf* lokalisiert. Sie werden in der Mehrzahl der zum Arzt kommenden Fälle (in etwa 85%) *multipel* angetroffen, sind im Durchschnitt etwas *größer* und werden im Durchschnitt etwas *früher bemerkt* als die Follikularcysten, welche — wenn wir von Stamm und Extremitäten absehen — fast stets im Gesicht und Nacken lokalisiert und meist (in etwa 85% der Fälle) in der Einzahl vorhanden sind.

(Wird ausführlich im Arch. f. Dermatol. Bd. 44, S. 175 veröffentlicht.)

---

36. Herr **Carl Schumacher**-München: **Beitrag zur Dermatoskopie.**

Die Hoffnung, in der Dermatoskopie eine wesentliche Bereicherung unseres diagnostischen Rüstzeuges zu erhalten, hat sich wenigstens für die Dermatologie bis jetzt leider nicht erfüllt. Trotzdem ist aber durch diese Untersuchungsmethode unsere Erkenntnis der feineren Geschehnisse in gesunder wie in erkrankter Haut in mancher Hinsicht nicht unbeträchtlich vermehrt worden. Wurde es so doch erst ermöglicht, manche reversibelen Veränderungen, namentlich solche an den Capillaren, plastisch zur Anschauung zu bringen, was vorher in mikroskopischen Schnitten nie erreichbar war. Dazu kommt noch der große Vorteil, daß dies ohne Excision in vivo möglich ist. Die Dermatoskopie ist — eigentlich eine merkwürdige Tatsache — zuerst von der internen Medizin mit Erfolg angewandt worden (*O. Müller* und seine Schule). Kam es diesen auch vor allem auf die Capillarbeobachtung und auf das Verhältnis der erkennbaren Veränderungen zu internen Erkrankungen an, so verdanken wir ihnen doch auch einzelne kürzere Angaben über Hauterkrankungen. Ich nenne nur *Weiß* und *Holland*, *Nikau* sowie den Wiener *Schur*. Von ihnen wurde auch auf die Bedeutung, die die Methode unter Umständen für die Dermatologie haben könnte, wiederholt hingewiesen. Von den Hautärzten beschäftigte sich zuerst *Saphier* mit dermatoskopischen Untersuchungen, und ihm verdanken wir eine systematische und eingehende Schilderung der zu beobachtenden Befunde bei normaler wie erkrankter Haut. Seine grundlegenden Ergebnisse, die durch die späteren Arbeiten anderer Fachkollegen (*Heß*, *Kummer*, *Dietrich*) nur in geringer Weise erweitert, in vereinzelten Punkten auch eingeschränkt wurden, sind in 5 Mitteilungen im Archiv für Dermatologie u. Syphilis niedergelegt. *Saphier* glaubte, den Lupus vulgaris gegen ihm ähnliche tertiär luetische

Efflorescenzen, die unter Umständen einmal zu erheblichen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen können, im wesentlichen auf Grund einer für beide Erkrankungen verschiedenen Gefäßanordnung abgrenzen zu können. Bei ersterem Fehlen der Capillarschlingen, dafür dendritische, in einem Niveau liegende Gefäßverzweigung mit feinen Anastomosen, bei letzteren Erhaltenbleiben der verbreitert erscheinenden Capillarschlingen und Fehlen der dentritischen Verzweigungen. Diese an sich sehr interessante und wertvolle Feststellung hat sich uns namentlich für den Lupus vulgaris auch weiterhin in vielen, jedoch durchaus nicht in allen Fällen bewährt, während die Befunde bei tertiären Syphiliden, wie auch *Heß*, *Kummer* und *Dietrich* betont haben, weit wechselnder sind und manchmal denen des Lupus durchaus ähneln können. Auch gibt es in zweifelsfrei rein lupösen Knötchen einmal Gefäßbilder, die den bei Lues III beschriebenen gleichen. Namentlich in differentialdiagnostisch unklaren Fällen ließ uns das Dermatoskop des öfteren im Stich.

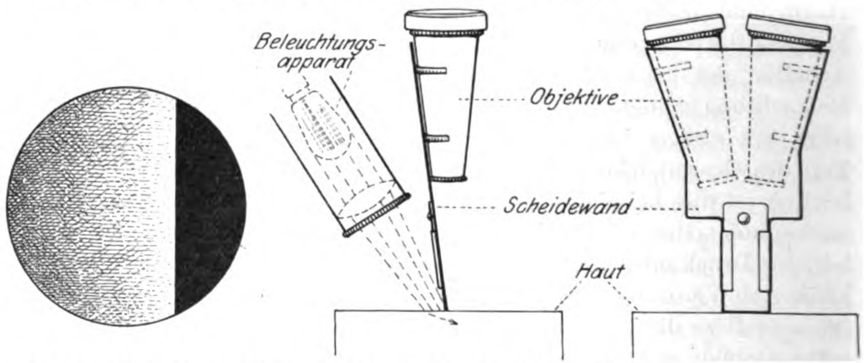
Da wir nach dem Urteil aller Beobachter mit dem Dermatoskop auch bei bester Lichtquelle nicht weiter als bis auf die Basis der Papillen, im allergünstigsten Falle noch eine minimale Spanne tiefer in die oberste Cutisschicht hineinzuschauen vermögen, so sind auch alle nur ein wenig tiefer liegenden Gebilde absolut unsichtbar oder schimmern nur ganz undeutlich durch. Im wesentlichen sind also nur die Papillencapillaren und beim Schwunde oder Nichtvorhandensein der Papillen die alleroberflächlichsten Gefäße zu diagnostischen Zwecken verwertbar. Die Capillarschlingen hängen hinsichtlich ihrer Größe und Form in hohem Maße vom Zustande der Papillen selbst ab, wie ein Vergleich der Hautcapillaren der gesamten Hautoberfläche und ihr weitgehendes Übereinstimmen mit der dort jeweils anzutreffenden Papillenform zeigt. An Stellen mit hohen Papillen sehen wir lange Schlingen, z. B. am Nagelfalz, an solchen mit schwach entwickeltem oder fehlendem Papillarkörper mehr kurze Schlingen oder horizontal oder schräg verlaufende Gefäßchen. Die Übereinstimmung kommt namentlich bei der Psoriasis vulgaris sehr schön zur Beobachtung, hohe, meist ziemlich gerade aufsteigende Papillen in regelmäßigen Abständen, lange, meist nur im Scheitelpunkt sichtbare, regelmäßig verteilte Capillarschlingen. Auch bei makulösen Exanthemen, z. B. einer frühsekundären luetischen Roseola, läßt sich ein der Papillenform der betreffenden Hautregion noch einigermaßen entsprechendes Gefäßbild häufig erkennen. Es empfiehlt sich daher, wenn ein Exanthem bei mehreren Individuen untersucht werden soll, stets an möglichst korrespondierenden Stellen zu beobachten. Natürlich besteht hier keine strikte Gesetzmäßigkeit, da ja auch die Papillenform bei verschiedenen Individuen etwas differiert und auch bei demselben Menschen, je nach dem Alter, ferner

auch aus äußeren Umständen, ich nenne nur mechanische Momente, wie Stellung der Gelenke und die dadurch veränderte Spannungsrichtung der Haut, gewisse Schwankungen zeigt. Jeder Prozeß, der die Papillenform verändert oder sie ganz verstreicht, wird auch auf die in ihnen befindlichen Capillarschlingen ungefähr die gleiche Wirkung ausüben. Reicht ein tertiär luetischer Prozeß bis in die Papillarzone und bringt diese zum Verstreichen, so werden wir teilweise dem Lupus vulgaris ähnliche Gefäßbilder zu Gesicht bekommen können; läßt andererseits der lupöse die Papillarschicht im wesentlichen intakt, so erhalten wir der Lues III gleichende Gefäßformen. So ist es auch zu erklären, daß bei anderen Hauterkrankungen, wie Lupus erythematodes, Acne rosacea, ja in reinem Narbengewebe einmal dem Lupus ähnliche Gefäßzeichnung auftreten kann.

Außer den Gefäßen sind bekanntlich die Oberhautfelderung, gewisse Horngebilde und das Pigment im dermatoskopischen Bilde wahrnehmbar. Betreffs der sich ergebenden diagnostischen Möglichkeiten sei auf die Arbeiten der genannten Autoren verwiesen. Bei richtiger seitlicher Beleuchtung gelingt es, an geeigneten Stellen sich auch noch die Papillenform mit einiger Deutlichkeit, namentlich im schwächer belichteten Teil des Gesichtsfeldes, zur Anschauung zu bringen. Weit besser und leichter ist dies bei einigermaßen starker Pigmentierung, wie am Brustwarzenhofe oder nach Besonnung der Haut, möglich. Gleichzeitiger leichter Druck mittels aufgelegter Glasplatte erhöht infolge der dadurch bedingten Verdrängung des Blutes und besseren Aufhebung der Oberflächenreflexe die Deutlichkeit. Die Papillen erscheinen als helle braungelbe Gebilde auf etwas dunklerem Untergrund. Wegen Einzelheiten sei auf *Saphier* und *Nikau* verwiesen. Ein ähnlicher Effekt läßt sich durch Farbstoffe, möglichst oberflächlich intracutan eingespritzt, erzielen. Injiziert man so, z. B. chinesische Tusche, in eine Psoriasisplaque, die infolge ihrer Papillenstruktur besonders günstige Beobachtungsverhältnisse gibt, so erhält man gleichsam das Negativ des bei Pigmentierung beobachteten Bildes. Die Papillen erscheinen als regelmäßig verteilte graue durchsichtige Gebilde auf etwas hellerem Grunde. In ihnen sind die Gefäße gut sichtbar. Jeder Papille entspricht eine Capillarschlinge. Auch bei der Beobachtung von Tätowierungen sind infolge der eingebrachten Farbstoffe die Papillen manchmal deutlicher sichtbar.

Der für manche Zwecke große Vorteil stark seitlich geneigter Beleuchtung und der Umstand, daß nicht immer großmöglichste Helligkeit hinsichtlich der Erkennung von Einzelheiten den meisten Vorteil bietet, brachte mich darauf, die Lichtdurchlässigkeit der obersten Hautschichten selbst in diesem Sinne auf einfache Weise auszunützen. Ich arbeitete mit dem von *Saphier* eingehend beschriebenen Modell

des Zeissschen binokulären Dermatoskopes, an dem die Lichtquelle seitlich fest mit dem Tubus verbunden und so gleichsinnig mit ihm beweglich ist. Ich legte nun eine dünne, mattierte, etwas elastische, undurchsichtige Scheidenwand, welche bis in die Ölschicht und bis auf die Haut reicht, derartig zwischen Objektiv und Lichtquelle, daß sie ca. $^1/_3$ des mikroskopischen Gesichtsfeldes abschneidet und das direkte Auftreffen des Lichtkegels innerhalb des sichtbaren mikroskopischen Gesichtsfeldes vollkommen verhindert. Nur diejenigen Strahlenbündel, die unter den Auftreffpunkten des unteren Randes der Wand durch die oberflächlichsten Gewebsschichten infolge deren Lichtdurchlässigkeit eindringen können, erhellen das Gesichtsfeld. Der möglichst intensive Lichtkegel wird zweckmäßig so gerichtet, daß ca. $^1/_4$ auf die Außenseite der Wand, die übrigen $^3/_4$ auf die vor ihr befindliche Haut auftreffen. Durch ganz geringe Verschiebung der



Lichtquelle ist es stets möglich, optimale Beleuchtungsverhältnisse zu erzielen. Die Scheidewand ist mit den Objektiven fest verbunden und durch einfache Vorrichtung so konstruiert, daß sie sich hinsichtlich ihrer Länge stets leicht dem jeweiligen Abstande der Objektive von der Hautoberfläche anpaßt und mit letzterer mit ihrem unteren Rande stets in Berührung bleiben kann. Man erhält durch diese einfache Konstruktion ungemein scharfe und plastische Bilder, Horngebilde, Papillen und Gefäße treten aufs allerdeutlichste hervor, die Oberflächenreflexe werden absolut vermieden, weit besser als durch die Deckglasmethode. Auch die Tiefensicht scheint mir, offenbar infolge der Abschwächung der Reflexion aus der Tiefe, etwas vermehrt. Die günstigsten Beobachtungsverhältnisse finden sich in dem der Scheidewand zunächst gelegenen Teile des Gesichtsfeldes. Dort ist die Helligkeit am stärksten, während sie mit der Entfernung von der Scheidewand ziemlich rasch abnimmt und einem roten, mit der Entfernung von der Scheidewand stetig zunehmenden Ton des Untergrundes Platz macht. Wichtig ist, daß auf die zu untersuchende Hautstelle vorher ein ge-

nügend großer Tropfen Cedernöl aufgetragen wird. Mittels der hier beschriebenen Vorrichtung kann man auf vierfache Weise untersuchen, je nachdem die Scheidewand

1. der Ölschicht möglichst genähert wird, ohne sie jedoch zu berühren;
2. eben in sie eintaucht;
3. in sie eintaucht und die Haut ohne jeden Druck oder
4. mit leichtem Druck berührt.

Je nach den 4 Wandstellungen erhält man verschieden nuancierte Bilder, namentlich Modus 3 und 4 scheint mir die größten Vorteile zu bieten. Bei leichtem Druck der Wand auf die Hautoberfläche erhält man die klarsten Bilder. Der rote Ton des Untergrundes verschwindet so vollständig. Die Gebilde treten auf hellem, klaren Grunde scharf und plastisch zutage, ohne jeden störenden Reflex. Dabei ist hier der Vorteil der Diaskopie *Unnas* in äußerst feiner Weise abstufbar. In demselben Gesichtsfelde ist zu gleicher Zeit an der Scheidewand und ihrer näheren Umgebung das diaskopische Bild in den entfernteren Partien das Bild ohne diese zu beobachten. Auch bietet die durch den zarten linearen Druck der Wand erfolgte leichte Neigung der Haut noch den Vorteil, besser seitlich beobachten zu können. Schon ohne Dermatoskop läßt sich dem unbewaffneten Auge der Vorteil dieses Beleuchtungsverfahrens dadurch demonstrieren, daß man einen in die Haut oberflächlich injizierten Farbfleck, z. B. die oben erwähnte Tuschelösung, bei seitlicher Beleuchtung betrachtet. Sie erscheint als blauschwarzer Fleck und wird durch Steigerung der Lichtintensität nicht in ihrer Sichtbarkeit erhöht. Führe ich aber zwischen Fleck und Lichtquelle eine undurchsichtige Wand bis auf die Haut und betrachte nun, so schimmert die Haut rot und der Fleck hebt sich reinschwarz mit äußerster Deutlichkeit ab.

Jedenfalls dürfte diese in allerletzter Zeit eingeführte Untersuchungsanordnung für die Dermatoskopie einen wesentlichen Vorteil bedeuten und uns infolge der schärferen Sicht vielleicht in den Stand setzen, mit ihr bis jetzt noch nicht beobachtete Einzelheiten zu erkennen.

---

37. Herr **Thieme**-München: **Die Verwendung des Uvachromverfahrens in der Klinik.**

Eine Farbenphotographie nach dem Uvachromverfahren wird im wesentlichen genau so hergestellt wie eine Schwarzweißaufnahme zu wissenschaftlichen Zwecken. Wir verwenden auch eine panchromatische Platte, nur statt des Gelbfilters benützen wir die blau-grün-roten Farbfilter.

Ein Unterschied besteht darin, daß wir keine einzeitige Aufnahme von den drei Teilbildern machen können, sondern drei Teilaufnahmen nacheinander notwendig sind, wodurch wir natürlich dreifach längere Expositionszeit erhalten. Wenn ich noch die Zeit dazu rechne, die zum Fallen der Kassette, zum Öffnen des Verschlusses nötig ist, so bekomme ich eine Zeit, die noch ca. 4—6 Sek. die Expositionszeit verlängert.

Also ich bekomme im ganzen eine Aufnahmezeit 3 × Schwarzweiß-Exposition + 4—6 Sekunden.

Vergleicht man aber damit die für die Lumièreaufnahme nötige Expositionszeit, so braucht man bei unserer Uvachromaufnahme nur ein Zehntel der Zeit, die man zur Lumièreaufnahme brauchen würde, da hierbei nicht nur das vierfache Gelbfilter, sondern vor allem der Dreifarbenraster (die bunten Dextrinkörnchen) Lichtstrahlen absorbiert und ihre Wirksamkeit auf die Bromsilberschicht schwächt. Diese Zeitersparnis erweitert natürlich die Verwendbarkeit des Verfahrens bedeutend, die Aufnahme braucht nicht mehr nur im Atelier unter günstigsten Lichtbedingungen ausgeführt zu werden, sie kann auch im Krankenzimmer und bei schlechten Lichtverhältnissen gemacht werden; sie ermöglicht also die Verwendung in der Klinik, die für die Lumièreaufnahme mindestens sehr beschränkt ist, da wir es doch meist mit lebenden Aufnahmeobjekten zu tun haben und uns dadurch Grenzen in der Aufnahmezeit gesetzt sind. Einem Kranken kann ich wohl zumuten, 10—20 Sekunden absolut still zu halten, eventuell so lange den Atem anzuhalten, aber nicht länger. 10—20 Sekunden, meist 8—12 Sekunden, genügen aber völlig für eine Uvachromaufnahme, noch dazu mit Blendenöffnung 9, also relativ enger Blende, woran ich beim Lumièreverfahren gar nicht denken kann.

Zur Veranschaulichung: Bei bedecktem Himmel, mit Gelbfilter vierfach, Blende 9, dauert

eine Schwarzweißaufnahme 2 Sekunden,
eine Uvachromaufnahme 10 Sekunden,
eine Lumièreaufnahme 100 Sekunden.

Für mikroskopische Aufnahmen ist die verkürzte Belichtungszeit auch von nicht zu unterschätzendem Vorteil, da damit dem Übelstand des Bogenlampenlichtes, in seiner Lichtintensität durch ungleichmäßiges Glühen der Kohlenstifte zu schwanken oder zu flackern, aus dem Wege gegangen wird.

Die Entwicklung der belichteten Platte ist die übliche wie beim Schwarzweißverfahren, nur daß man grünes statt rotes Dunkelkammerlicht oder Schutzfärbung mit Safraninlösung nach Dr. *Luppo-Cramer* benützt.

Ich darf hier einfügen, daß das Negativ entscheidend ist für das spätere Farbbild, genau wie ja auch für einen Schwarzweißabzug. Am

brauchbarsten ist ein weiches, glasklares Negativ. Durch exakte Belichtung können wir ein solches fast immer erreichen, ich persönlich habe gute Erfahrung gemacht mit Verwendung eines der üblichen Photometer zur jedesmaligen Festlegung der Expositionszeit, ich kann mir damit die gerade noch ausreichende kürzeste Belichtungszeit leicht errechnen, muß natürlich die Farbfilterdichte kennen. Es erübrigt sich, die Forderung zu stellen, daß der Arzt selbst seine Negative entwickelt, wie das jeder gewissenhafte Photograph tut.

Nicht ebenso einfach wie der Negativprozeß ist der Positivprozeß im klinischen Krankenhausbetrieb durchzuführen. Sie wissen, daß das Negativ auf einen Film wie auf Gaslichtpapier kopiert und hierauf ebenso entwickelt wird. Dann folgt die sogenannte Umwandlung im Umwandlungsbad, in dem das Bromsilber der Schicht in eine Kupferverbindung übergeführt und befähigt wird, eine chemisch-physikalische Bindung mit Anilinfarbstoffen einzugehen. Der Film wird in die einzelnen Teilbilder zerschnitten und jedes in der entsprechenden Komplementärfarbe eingefärbt. Dann folgt noch ein sog. Klärbad, um die Anfärbung der Gelatineschicht wieder zu beseitigen, die Teilbilder werden getrocknet, zur Deckung gebracht; unter idealen Bedingungen ist das Bild fertig.

Oft liegen aber die Verhältnisse nicht so einfach, abgesehen von einer nicht unwesentlich notwendigen guten Einrichtung und Ausstattung eines besonderen Raumes, in dem der Umwandlungs-, Färbe- und Klärungsprozeß vorgenommen wird, braucht es eine recht lange Erfahrung, um 1. richtig kopieren, 2. richtig die Teilbilder einfärben, 3. um noch wichtige Farbenkorrekturen vornehmen zu können. Wir bekommen ja nicht nur ideale einwandfreie Negative zu kopieren, im Gegenteil, die unter schwierigen Licht- und sonstigen Verhältnissen aufgenommenen Negative können nicht immer ideal ausfallen, sind uns aber meist dann besonders wertvoll. Hierbei nun zeigt sich aber gerade die Brauchbarkeit des Uvachromverfahrens gegenüber dem Lumièreverfahren, da man solche nicht vermeidbare Fehler bis zu einem gewissen Grade ausgleichen kann beim Entwickeln, Kopieren und Färben, alles Möglichkeiten, die beim Lumièreverfahren nicht bestehen. Dazu nun bedarf es, wie zuvor gesagt, längerer praktischer Erfahrung, die sich nicht durch längere theoretische Studien ersetzen läßt, wozu außerdem ein dauernd In-der-Übung-Bleiben notwendig ist. Rechnen wir noch dazu die Zeit, die das Kopieren, Färben und Korrigieren erfordert (sie beträgt pro Bild ohne Trocknen ca. 2 Stunden), so muß ich fast von einer Schwäche des Verfahrens reden, die die Durchführbarkeit des Positivprozesses im klinischen Krankenhausbetriebe direkt in Frage stellen kann, denn spezieller photographischer Arbeitsraum, genügende praktische Erfahrung des Nicht-Fachphotographen,

nicht zuletzt genügende Zeit, sind nicht ohne weiteres immer vorhandene Faktoren. Bei günstigen Verhältnissen können mehrere Bilder gleichzeitig verarbeitet werden, immerhin berechnet selbst der geübte Fachphotograph als mögliche Tagesleistung bei 8stündiger Arbeitszeit die Fertigstellung von 15 bis höchstens 20 verschiedener Kopien, und das auch nur, wenn die Negative sehr gut sind.

Am rationellsten für die Klinik ist es meines Erachtens, die fertigen Negative dem Fachphotographen in Auftrag zu geben. Wir führen es so durch an der Klinik, sind hier in München allerdings in der glücklichen Lage, die Uvachromgesellschaft am Orte zu haben, so liegen die Verhältnisse ziemlich einfach für uns. Für andere Kliniken, die nicht selbst den Kopierprozeß durchführen können oder wollen, wäre der Weg möglich, daß sie ihre fertigen Negative entweder einem Fachphotographen, der auf das Verfahren eingearbeitet ist, übergeben oder sie an die Fabrik einsenden zum Kopieren und Färben, und daß der Arzt, der die Aufnahmen machte, sich dann nochmals vor endgültiger Fertigstellung und Ablieferung der Kopien die provisorisch zusammengelegten Filme zur letzten Farbenkorrektur vorlegen läßt. Der Arzt macht Angaben, welche Fehler in den Farbtönen etwa vorliegen und die Kopie wandert zur letzten Verarbeitung zum Fachphotographen oder in die Fabrik zurück.

Es erübrigt sich eigentlich, darauf besonders hinzuweisen, daß es meines Erachtens nötig ist, daß ein Arzt sowohl die Bildaufnahmen macht als die Farbenkorrekturen angibt, denn zu beiden gehört medizinische Kenntnis und Erfahrung. Der Arzt, der die Aufnahme machte, hat das Farbenerinnerungsbild im Kopf bei der Farbenkorrektur, er kann das nicht einem zweiten überlassen. Das Idealste wäre natürlich, wenn er überhaupt den ganzen Kopierprozeß durchführte, wo das nicht möglich ist, darf er nur den mehr oder weniger mechanischen Teil des Prozesses aus der Hand geben.

Ein weiterer wesentlicher Vorteil für die Verwendbarkeit der Uvachrombilder im klinischen Unterricht ist ihre bedeutend bessere Projizierbarkeit, die gegenüber der Lumièreaufnahme bessere Lichtdurchlässigkeit und Feinheit des Kornes in der Schicht. Weniger bekannt dürfte die Tatsache sein, daß das Verfahren buchdrucktechnisch eine Vereinfachung und Verbesserung darstellt, und zwar nicht nur, daß der Druck infolge feineren Kornes des photographischen Bildes große Feinheiten wiedergeben kann, sondern der Druckprozeß wird tatsächlich verkürzt, ich spare durch das ja vorhandene Uvachromnegativ sowohl eine Hilfsaufnahme als auch schalte ich dadurch eine Fehlerquelle aus.

Während ich zum Druck einer Lumièreaufnahme zunächst das bunte Bild durch Farbfilteraufnahme in die drei Grundfarben zerlege,

davon wieder ein Positiv, das Halbtonbild, anfertigen muß, um es mittels Autotypie auf die Druckplatte zu übertragen, fällt bei dem Druck nach einer Uvachromaufnahme das erste Hilfsnegativ weg, denn das wird ja durch das Originalnegativ ersetzt. Ich habe beim Positivprozeß auf die Schwäche der technischen Seite des Verfahrens für Verwendung im klinischen Betrieb hingewiesen, jetzt muß ich noch die absoluten Grenzen erwähnen, die dem Verfahren gesteckt sind. Das ist eigentlich mit einem Wort gesagt: Wir können keine Momentaufnahmen machen; damit hat es also nicht die Leistungsfähigkeit des Schwarzweißverfahrens. Wenn es gelingen sollte, die drei Teilaufnahmen anstatt nacheinander auf einmal durch Ausschaltung der parallaktischen Verschiebung zu exponieren, wäre dieser Mangel beseitigt.

Vorerst sind in der Klinik gelungene Kinder- und Augenaufnahmen, Aufnahmen von unruhigen Kranken usw. noch Zufallstreffer, für die man nicht garantieren kann, solange wir nicht Momentaufnahmen machen können.

Es ließen sich manche praktischen Erfahrungen für die Verwendung der Uvachromie in der Klinik bringen, das würde aber den Rahmen und die Zeit des Vortrages überschreiten. Ich habe es übernommen, die Licht- und Schattenseiten zu zeigen, um sich danach ein Urteil über die Brauchbarkeit in der Klinik zu bilden. Ich persönlich glaube, man kann bei der nötigen Lust und Liebe zur Lichtbildnerei die Schwierigkeiten des Verfahrens überwinden und die Grenzen der Leistungsfähigkeit weit stecken.

38. Herr **Memmesheimer**-Essen: **Über physikalisch-chemische Blutuntersuchungen bei Gesunden und Kranken.**

In neuerer Zeit betrachtet man die pathologischen Erscheinungen unter kolloidchemischen Gesichtspunkten und sucht für die im Organismus und auf der Haut sich abspielenden Vorgänge Korrelate in der Blutflüssigkeit aufzufinden.

Gerade bei Hautkrankheiten ist die Untersuchung des Blutserums mit physikalisch-chemischen Methoden interessant, da man mit diesen Methoden feinste Veränderungen der Serumkolloide feststellen kann. Die Untersuchungen ergaben bei dem Ekzem eine leichte Erhöhung der Serumviscosität mit parallelgehender erniedrigter Oberflächenspannung. Außerdem fand sich erhöhte Schutzwirkung der Serumkolloide, gemessen an der Goldzahl. Bei der Psoriasis wurde außer geringer Erhöhung der Schutzwirkung der Serumkolloide keine Serumveränderung gefunden. Bei der Lues II fand sich erhöhte Viscosität und sehr starke Schutzwirkung der Serumkolloide. Die Veränderungen werden auf Veränderungen in der Globulinfraktion zurückgeführt.

Diskussion.

Herr **Urbach**-Wien. Bericht über blutchemische Untersuchungen an Ekzematikern: der Blutzuckerspiegel ist ein normaler, außer es handelt sich um ein diabetisches Individuum; die Harnsäurewerte sind nicht erhöht, doch ist auf die etwas ungenaue und schwierige Methodik (*Folin-Wu*) hinzuweisen. Cholesterin ist sowohl bei akuten als auch bei chronischen Ekzemen sehr häufig vermehrt, doch ist das keine für das Ekzem pathognomonische Erscheinung, sondern wahrscheinlich nur der Ausdruck einer guten Reaktionsfähigkeit des Organismus.

Anschließend an die Untersuchungen von *Gans*-Heidelberg über den histochemischen Nachweis von Ca und K im Gewebe und über eine Verschiebung dieser Substanzen in der Haut der Ekzematiker wird der Ca- und K-Gehalt des Blutes sowie ihr gegenseitiges Verhältnis bei in Rede stehender Krankheit als ganz normal mitgeteilt. Diese beiden Befunde können beide richtig sein, da das Blut seine Ionenkonzentration an allen Substanzen stets zu behaupten sucht, auch wenn Verschiebungen oder Veränderungen dieser Substanzen im Gewebe vor sich gehen. Aus diesem Grunde sind wir schon seit längerer Zeit von der reinen Blutchemie zur quantitativen chemischen Untersuchung des Gewebes übergegangen, worüber seinerzeit berichtet werden wird.

39. Herr A. Lenz-München: Über die Beseitigung tierischer Hautparasiten mit Schwefeldioxyd.

Nachdem es schon in den ersten Kriegsjahren gelungen war, parasitäre Hauterkrankungen von Pferden mit Gas zu behandeln, war der Gedanke naheliegend, dieses Verfahren auch auf den Menschen zu übertragen. So finden wir, daß fast gleichzeitig in England, Dänemark, Italien, Deutschland und Frankreich dieses Gebiet in Angriff genommen wurde, zum Teil mit sehr gutem Erfolg, je nach der Art des Gases, das zur Anwendung kam. Beim Menschen richtete sich das Verfahren vor allem gegen Krätze. Dementsprechend wurden meist Schwefelgase in Gestalt von SO_2 oder H_2S bevorzugt. Von englischer Seite kam außerdem noch Chlorgas, deutscherseits Ameisensäure, von dänischer Seite Toluol und Chloroform zur Verwendung. Versuche mit letzteren beiden Gasen führten scheinbar zu keinem brauchbaren Ergebnis. Wir haben 1921 unsere Versuche mit SO_2-Gas in Angriff genommen, sowohl gegen Scabies als auch gegen Kopfläuse. In der Städtischen Entkeimungsanstalt München, wo das Verfahren gegen Kopfläuse seit November 1922 zur Anwendung kam, wurden monatlich durchschnittlich 600 Kopfverlauste ohne Zwischenfall behandelt. Dabei wurde insgesamt ein Rezidiv festgestellt, das mit größter Wahrscheinlichkeit als Neuansteckung in der Familie aufgefaßt werden mußte. Ähnliche Erfahrungen wurden uns vom Gesundheitsamt Mainz (Prof. Dr. *Gruber*) mitgeteilt, wo das Verfahren seit Frühjahr letzten Jahres ausgeführt wird und etwa 1600 Patienten behandelt wurden. Zu nahezu gleicher Zeit haben wir dasselbe Gas zur Behandlung von Krätzekranken verwendet.

Wir konnten infolge äußerer Umstände, die nichts mit dem Verfahren an sich zu tun haben, nach einiger Zeit unsere Versuche nicht mehr fortsetzen, so daß ich heute nur über eine bescheidene Zahl behandelter Patienten berichten kann.

Wir haben uns für die Anwendung von SO_2 aus folgenden Gründen entschlossen:

1. In Anbetracht der guten Wirkung der Schwefelpräparate auf die Krätze.

2. Infolge der geringeren Giftigkeit gegen den Körper im Vergleich zu H_2S.

3. In Anbetracht der guten Verträglichkeit und Wirkung in der Tierheilkunde.

Während wir die Wirkung der Gasdosis, die sich aus der Behandlungszeit und der prozentualen Stärke des Gases zusammensetzt, gegen Läuse experimentell bestimmen konnten, waren wir bei der Krätze darauf angewiesen, rein empirisch festzustellen, ob unsere Therapie einer klinischen Heilung standhält. Dementsprechend konnten wir auch zu Beginn unserer Versuche ein wesentlich geringeres Ergebnis erwarten als von dem Augenblick an, wo wir die Gasdosis gefunden hatten, die nötig ist, um die Milbe und ihre Eier restlos zu vernichten, ohne dem Körper eine Schädigung zuzufügen. Andererseits, da die Milbe bzw. ihre Eier ein wesentlich geringeres Atmungsbedürfnis haben als die Kopflaus und wir nicht sagen können, bis in welche Tiefe der Haut das Gas einzudringen imstande ist, haben wir uns entschlossen, die Behandlung in 2 Sitzungen durchzuführen, und zwar im Abstand von 4—5 Tagen. Die zweite Begasung erfolgt also zu einem Zeitpunkt, wo wir annehmen können, daß die junge Brut bereits ausgeschlüpft ist. Auf diese Weise können wir zugleich unsere therapeutische Dosis wesentlich herabsetzen und so die evtl. Gefahr der Resorption zu großer Gasmengen verringern.

Es entsteht nun die Frage, nach welcher Richtung hin haben wir eine Schädigung des Organismus überhaupt zu erwarten:

1. In einer Reizung der Epidermis und oberen Cutisschichten durch Schwefelsäureanhydrid.

2. In einer Reizung des Schweißsekretions- oder Hautnervensystems.

3. In einer Störung der innersekretorischen Fähigkeiten der Haut,

4. In einer Schädigung der inneren Organe durch Resorption von SO_2.

Wir haben zu Anfang auch in bescheidenem Maße Dermatitiden des Scrotums auf die Begasung hin gesehen und schützen uns nun bei Patienten, die sehr zu Schweißsekretion neigen, dadurch, daß wir nach der Begasung prophylaktisch Puder oder Kühlsalbe geben.

Im Verlauf der Begasung sahen wir nun bei einigen Patienten plötzlich stärkeren Schweißausbruch, Blässe der Haut und einen beginnenden Kollaps.

Rothmann (Gießen) berichtet bei Behandlung mit Ameisensäure ebenfalls über 2 Fälle mit Kollaps. Er erklärt sich das Auftreten dieser Erscheinungen durch peripher-vasomotorischen Reiz infolge höherer Konzentration. Unsere Fälle zeigten durchweg leichte psychische Erregung. Eine Nachuntersuchung auf der inneren Abteilung ergab bei allen Symptome von Vagotonie und Neurasthenie. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir die Blässe und den Schweißausbruch als Vorläufer des Kollapses auffassen und als peripher-vasomotorischen Reiz auf das Gefäßsystem, evtl. die Nerven der Schweißsekretion ansehen. Ob eine Störung der innersekretorischen Fähigkeiten der Haut bei der Begasung in Frage kommt, läßt sich erst im Verlaufe zahlreicher Begasungen feststellen. Jedenfalls ist bisher, trotzdem namentlich von italienischer Seite ein größeres Material auf dem Gebiet der Begasung vorliegt, noch nichts beobachtet worden. Bei einer Schädigung der inneren Organe müßte sich das schädigende Agens im Blut oder Urin feststellen lassen. Es wäre möglich im Blutbild, entsprechend der H_2SO_4-Vergiftung, ein Fehlen der eosinophilen Zellen und eine Auflösung der roten Blutkörperchen nachzuweisen.

In welcher Weise können wir uns die abtötende Wirkung des Gases auf die Milbe und ihre Eier vorstellen? Wohl auf zweierlei Art. Es darf angenommen werden, daß das SO_2-Gas auf den Atmungsapparat der Milbe erstickend und verätzend wirkt. Außerdem werden sich im Krätzegang geringe Mengen von SO_2 niederschlagen und als flüssige H_2SO_3 die äußere Hülle der Milbe und des Eies angreifen. Daß bescheidene Spuren von SO_2, sei es von den Drüsen, sei es durch Diffusion, aufgenommen werden, ist anzunehmen. Finden wir doch beim Tier eine auffallend schöne und starke Regeneration des Haarwuchses nach der Begasung, die wohl damit in Zusammenhang zu bringen ist. *De Napoli* (Bologna) schreibt über die Wirkung von SO_2: Der Schwefel hat das Vermögen der Diffusion und der besseren Durchdringung der Haut als andere Medikamente. Entweder wird SO_2 beim Pferd durch die Schweißdrüsen resorbiert und beim Schweißausbruch wieder ausgeschieden oder der Schwefel bildet einen ungünstigen Boden am Körper für die Entwicklung der Milbe.

Ich möchte nun kurz die technische Ausführung der Begasung und der Apparatur mitteilen. Daß wir uns, wie üblich, sämtliche Familienmitglieder zur Untersuchung bestellen, ist selbstverständlich. Der Patient kommt mit seiner Bett- und Leibwäsche in den Kasten, wo er auf einem schmalen Querholz sitzt, auf dem er zeitweise seine Unterlage wechselt. Die Wäsche wird an den Innenwänden aufgehängt. Der Kopf, der sich im Freien befindet, wird am Hals mittels einer Gummivorrichtung abgedichtet, worauf aus einer Meßflasche, aus der wir eine beliebige Gasmenge geben können, unbemerkt vom Patienten das Gas

zugeleitet wird, und zwar im Verlauf von 3—5 Minuten. Die Entleerung des Kastens erfolgt in 20—30 Sekunden mittels Exhausters. Eine Schichtung des Gases wird durch die gleichzeitige Zuleitung mittels zweier Kupferröhren, an deren Ende sich je ein Verteilspray befindet, vermieden. Die Innentemperatur der Zelle kann durch ein Glasfenster an der Seite abgelesen werden. Die Dauer der Begasungszeit war bei Pediculosis vest. et pubis 15 Minuten, bei Scabies 40 Minuten bei 2, resp. 4 Vol.-%. Normalerweise erwärmt sich die Zelle in den ersten 5 Minuten um 3—5°. Steigt sie im späteren Verlauf der Begasung, so ist auf Schweißsekretion zu achten und eine gewisse Vorsicht am Platze. Die zweite Begasung erfolgte nach 4—5 Tagen. In Anbetracht dessen, daß sich die Milbe gern am Scrotum festsetzt, halte ich Schutz desselben durch Einreiben mit Vaseline nicht für angezeigt. Auffallend rasch verschwand oft das Jucken am Körper. Ähnliche Beobachtungen machte auch *Rothmann* (Gießen) mit Ameisensäure. Ebenso kamen Kratzefflorescenzen, Impetigines, nässende Excoriationen und Pyodermieefflorescenzen sehr schnell zur Abheilung. Es scheint, daß die Säure auf die Bakterien stark bactericid wirkt. Wiederholt konnten wir eine feine kleienförmige Abschuppung einige Tage nach der zweiten Begasung am ganzen Körper bemerken.

Wenn ich kurz die bisher behandelten Fälle streifen darf, so ist ihre Zahl natürlich zu gering, um irgendwelche Schlüsse daraus zu ziehen. Ihre Behandlung fand schon im Sommer 1921 statt, und zwar 2 Fälle von Morpiones, die nach einer Sitzung von 15 Minuten zur Abheilung kamen.

Von den 24 Fällen, die auf Scabies behandelt wurden, kamen 15 zur Nachuntersuchung nach 2 Monaten. Davon waren 11 geheilt, 4 ungeheilt. 3 davon gehörten derselben Familie an, die einen äußerst unzuverlässigen Eindruck machte und die ihre Wäsche nur teilweise zur Behandlung mitbrachte und ihre Erkrankung trotz Salbenbehandlung noch über ein Jahr nicht verlor. Erwähnenswert wäre noch, daß ein einwandfreier Fall von Krätze schon auf eine einzige Begasung von 50 Minuten bei 4 Vol.-% zur Abheilung kam.

De Napoli (Bologna), der über ein größeres Material von Begasungen verfügt und ungefähr nach derselben Anordnung mit SO_2 in 2 Sitzungen im Abstand von 4—5 Tagen behandelt, konnte keine Rezidive beobachten. Zu nahezu denselben Ergebnissen kamen *Clark* und *Raper* bei ihren Versuchen mit Chlorgas, nachdem sie in ihrer Versuchsreihe einige Fehler ausgeschaltet hatten. Auch *Rothmann* (Gießen) knüpft an seine späteren Begasungen größere Erwartungen an.

Wir haben uns bisher nur mit der Pediculosis capitis, vestimentorum et pubis und mit der Scabies beschäftigt. Schon weiter oben habe ich die günstige Wirkung der SO_2 auf die tieferen Pyodermieefflorescenzen,

nässende Excoriationen usw. angedeutet. Es ergeben sich daraus ganz von selbst weitere Indikationsgebiete für die Gasbehandlung. Es werden sich wohl die oberflächlichen parasitären Dermatosen wie Trichophytia superficialis des Körpers, die Pytiriasis versicolor, rosea, ferner die oberflächlichen Dermatosen, bei denen Schwefelbehandlung angezeigt ist, wie gewisse Formen der Psoriasis, des seborrhoischen und chronischen Ekzems dafür eignen. In Frage käme noch bei der Kopfbehandlung die Pytiriasis capitis und evtl. die Mikrosporie.

Ein nicht unwesentliches Moment bei der Behandlung all dieser Erkrankungen, die ja größtenteils in den ärmeren Schichten der Bevölkerung vorkommen, bildet heutzutage die Geldfrage. Durch die ambulante Behandlung vermeiden wir schon die hohen Kosten des Krankenhausaufenthalts. Dazu kommen noch die minimalen Kosten für das Medikament, d. h. das Gas. 54 l SO_2-Gas, d. h. die Füllung der Zelle bei 4 Vol.-% kommen nach den heutigen Sätzen auf 105 Mark. (Preis vom 5. VI. 1923.) Es kommt also die Behandlung eines Krätzekranken, die Amortisation des Apparates abgerechnet, auf 210 Mark, d. h. $^1/_{15}$—$^1/_{20}$ der Ausgaben für die zur Behandlung nötigen Wilkinsonsalbe. Da im allgemeinen der Apparat, zu dessen Bedienung eine Person nötig ist, wohl immer einem Spital oder Krankenhaus angegliedert werden wird, so kommen weitere Ausgaben in Wegfall.

Läßt sich also heute infolge der geringen Zahl von Behandlungen noch kein abschließendes Urteil fällen, so glaube ich doch annehmen zu dürfen, daß die Aussichten, in Anbetracht auch der Ergebnisse ausländischer Autoren, wohl als günstig bezeichnet werden dürfen.

---

40. Herr **Wirz**-München: **Die iontophoretische Anästhesie.** Das Verfahren wird demonstriert. Erscheint ausführlich an anderer Stelle.

---

41. Herr **Lamprecht**-Wien: **Die Behandlung gewisser Dermatosen mit Andriol-Wismut und Uransalben.**

Mit Andriolwismut und Andrioluransalben von Dr. *Truttwin*[1]), über deren chemische Zusammensetzung und Wirkungsweise auf verschiedene Dermatosen bereits Doz. *Savnik* von der Klinik *Samberger* in Prag auf der vorjährigen Jahrhundertfeier der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte in Leipzig, und in der Med. Klinik 1923, Nr. 9, sowie mein Chef Prof. *Scherber* in Nr. 14 der Wien. med. Wochenschr. laufenden Jahres berichteten, sind seit vergangenem Herbst auf unserer

[1]) Berlin W 30, Goltzstraße 23. Wien XVII, Hernalser Hauptstr. 79a, Prag VII. Kostelui 18.

Abteilung 38 Patienten und zwar: 8 Fälle von Lichen ruber planus, 10 Fälle von Lupus vulgaris verschiedener Lokalisation und Form, 3 Lupus erythematodes des Gesichtes und Kopfes, 2 Skrofulodermfälle, 2 Patienten mit Tuberculosis verrucosa cutis, 7 chronische und 2 akute Ekzeme mykotischen Charakters, 3 Fälle von Psoriasis vulgaris mit Erscheinungen am ganzen Körper, sowie 1 Epitheliom der rechten Stirnseite behandelt worden.

Zu den Ausführungen Prof. *Scherbers* über die günstige Wirkung speziell der stärkeren Uransalbe auf die Lichen-ruber-planus-Efflorescenzen wäre nachzutragen, daß sich dieselbe am besten an solchen Körperstellen zeigt, an denen ein exakt sitzender Verband angelegt werden kann, wo dies nicht gut möglich ist, war die Wirkung eine langsamere und nicht so günstige, indem in 2 Fällen, ein Mann mit Efflorescenzen am Penis und Scrotum und eine Frau mit reichlicher Aussaat in den Sulci genitocrurales, sich nur ein Teil der Efflorescenzen zurückbildete, ein Teil weiterbestehen blieb und daneben neue Efflorescenzen auftraten.

Wie *Scherber* hervorhob, wirkt die Salbe namentlich dadurch, daß sie vor allem durch Verätzung der oberflächlichen Hautschichten eine schälende Wirkung erzeugt und daneben doch auch eine gewisse resorbierende Wirkung in der Tiefe des Gewebes bedingt.

Die behandelten Lupusfälle zeigten alle bis zu einem gewissen Grade eine günstige Beeinflussung durch die Andriolwismutsalbe, eine weit bessere aber durch die intensiver wirkende Uransalbe.

Die Therapie der Tuberkulose im allgemeinen ist heute noch ein Problem und stets eine schwierige. Wir wissen, daß auch die Hauttuberkulosen im allgemeinen nicht leicht der Heilung zuzuführen sind, und wenn es auch Tuberkuloseformen gibt, wie das Erythema induratum Bazin, oder der Lichen scrofulosorum, oder manche acneiformen und papulonekrotischen Tuberkulide, die auf unsere bisher angewandten Therapieformen besser reagieren, so sind doch ausgebreitete und schwere Lupusfälle sowie manche Skrofulodermen schwieriger therapeutisch zu beeinflussen, und es bedarf vieler Mühe und lange Zeit, um auf konservativem Wege oder im Verein mit operativen Eingriffen des Prozesses Herr zu werden, denn die Heilung der Tuberkulose hängt nicht nur von der direkten Beeinflussung des lokalen Krankheitsherdes, sondern auch von einer gewissen Reaktionsfähigkeit des Organismus und dem Kräfte- und Ernährungszustande des Patienten ab. Wir können vorweg sagen, daß die Wirkung der Andriolwismut, speziell aber der Andrioluransalben bei den Tuberkuloseformen der Haut im allgemeinen zur Geltung kommt, daß aber die beobachtete Wirkung bei einigen unserer Fälle eine ziemlich langsame und nicht befriedigende war, während die Mehrzahl der Fälle insofern eine günstige Beein-

flussung erkennen ließ, indem die spezifischen Infiltrate sich abflachten, die ulcerösen Formen sich verhältnismäßig rasch reinigten und die Epithelisierung und Vernarbung sichtlich gefördert wurde.

Da Prof. *Scherber* in seiner Publikation über die Wirkung bei Lichen ruber planus bereits Mitteilung machte, möchte ich heute ganz kurz über den Verlauf der übrigen Fälle berichten.

1. Fall: D. A., eine 50jährige Frau mit einem zum Teil exulcerierten Lupus vulgaris an der Nase und den angrenzenden Wangenpartien, zeigte nach 25tägiger Behandlung mit der Andriolwismutsalbe eine merkliche Abflachung des Infiltrates mit Reinigung und beginnender Vernarbung der Ulcerationen. Die Therapie konnte wegen Abreise der Patientin nicht fortgesetzt werden.

2. Fall: B. E. ist ein 7jähriger Knabe mit 3 je kreuzergroßen Lupusherden, an der rechten Oberlippe, über der Mitte des linken Schlüsselbeines und knapp distal vom linken Olecranon.

Nach 7wöchiger Behandlung mit der schwächeren Uransalbe waren die Herde am linken Arme und übe der Clavicula bis auf Reste des Infiltrates und einzelne Knötchen am Rande zurückgegangen, während der an der Oberlippe, vielleicht infolge des schlecht anzubringenden Verbandes, eine wesentlich geringere Besserung aufwies.

Die Behandlung mußte dann wegen eines 2monatigen Landaufenthaltes des Kindes unterbrochen werden, währenddessen sich der Befund verschlechterte und steht Patient erst seit 14 Tagen wieder in weiterer Behandlung.

3. Fall: C. J., eine 20jährige Landwirtstochter mit einem handtellergroßen, zum Teil exulcerierten Lupus-tumidus-Herd im oberen Drittel der Streckseite des rechten Unterarmes, bei der durch eine 15tägige Behandlung mit der stärkeren Uransalbe eine bedeutende Besserung erzielt wurde. Da Patientin wieder nach Hause aufs Land zurückkehren mußte, konnte die Behandlung nicht weiter fortgesetzt werden.

4. Fall: W. B., betrifft eine 60jährige Frau mit einem etwa kreuzergroßen exulcerierten Lupusherd an der Nasenspitze, der nach 5wöchiger Behandlung mit der schwächeren Uransalbe bis auf 2 stecknadelkopfgroße Knötchen am Rande vernarbt war. Patientin blieb dann aus, weil sie sich geheilt glaubte und kam jetzt nach 2 Monaten wieder, nachdem die beiden Knötchen gut Hanfkorngröße erreicht hatten, und steht weiter in Behandlung.

5. Fall: B. A., ein etwa guldenstückgroßer Lupus-tumidus-Herd, knapp distal vom rechten Olecranon, bei einer 25jährigen Hilfsarbeiterin war nach 2monatiger Behandlung mit der stärkeren Uransalbe glatt abgeheilt.

6. Fall: F. E., ein etwa kronengroßer, zarter, ringförmiger, im Zentrum vernarbter, in der Narbe einzelne Rezidivknötchen aufweisender Lupus-

herd, an der Ulnarseite des rechten Handgelenkes, war nach einer 3wöchigen Behandlung mit der stärkeren Uransalbe bis auf einzelne kleine Knötchen am Rande resorbiert, so daß Patientin ausblieb und erst jetzt wieder nach 7 Wochen zur weiteren Behandlung erschien, nachdem die Knötchen wieder größer geworden waren.

7. Fall: B. M., ein 13jähriges Mädchen betreffend, mit einem fast die ganze Länge und Circumferenz des linken Unterschenkels einnehmenden verrukösen, an den Rändern mächtig elevierten, stellenweise exulcerierten ringförmigen Lupusinfiltrat. Im narbigen Zentrum der Beugeseite befindet sich eine an der Tibia festsitzende Hautnarbe. Jetzt nach 6monatiger Behandlung mit Wismut- und Uransalbe bestehen an der Peripherie noch 6 heller- bis zwanzighellerstückgroße, zum Teil noch exulcerierte, durch größere oder kleinere vernarbte Stellen voneinander getrennte flache Knoten.

Erwähnen möchte ich bei diesem Falle, daß in der Zeit vom 16. III. bis jetzt auch noch 10. A. T. Injektionen in der Stärke von 0 000 001 bis 0 000 04 gegeben wurden.

8. Fall: N. L. Ein etwa kronengroßer, ziemlich tief exulcerierter Lupusherd an der linken Wange bei einer 73jährigen Frau, der auf Höhensonnenbestrahlung eine geringe Heilungstendenz aufwies, ist jetzt nach 6wöchiger Uransalbenbehandlung fast völlig abgeheilt[1]).

9. Fall: M. K. Ein kronengroßer Lupusherd am rechten Oberschenkel diffus infiltriert, war nach 3wöchiger Behandlung mit der stärkeren Uransalbe im Zentrum vernarbt, am Rande außen oben und innen unten noch je ein kleinhanfkorngroßes Knötchen restierend.

10. Fall: F. F. Ein 28jähriger Hilfsarbeiter mit einem ausgedehnten, fast die ganze Circumferenz des rechten Armes einnehmenden, vom Handgelenke bis über die Mitte des Oberarmes reichenden, an den Rändern stark hypertrophischen, stellenweise exulcerierten Lupus, ist jetzt nach 4monatiger, ziemlich unregelmäßiger ambulatorischer Behandlung abwechselnd mit der schwächeren und stärkeren Uransalbe ganz bedeutend gebessert, indem das früher ziemlich mächtige Infiltrat wesentlich flacher geworden ist, fast alle Geschwüre abgeheilt und einzelne Stellen bereits in Vernarbung begriffen sind.

Von den 2 behandelten Skrofulodermfällen zeigte der eine, ein 18jähriger Schneiderlehrling Sch. O., mit einer ausgedehnten, von der linken oberen Schlüsselbeingrube bis über das linke Ohr hinaufreichenden Affektion, mit stark vergrößerten geschlossenen Lymphdrüsen in der Tiefe, in der ersten Zeit eine ziemlich auffallend rasche Besserung sowohl auf die Wismut-, als besonders auf die Uransalben, doch trat später allmählich ein gewisser Stillstand in der Wirkung ein, und trotz fortgesetzter Therapie konnte ein peripheres Weiterschreiten nicht

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur.* Der Herd ist jetzt ganz abgeheilt.

verhindert werden, so daß jetzt nach 8monatiger Behandlung uns das erzielte Resultat nicht befriedigt, während der zweite Fall, eine 61jährige Frau mit einem gut handtellergroßen Herde an der rechten Hals- und Kieferseite, jetzt nach 2monatiger Behandlung mit Uransalbe sehr gut beeinflußt ist.

Bei 3 Lupus-erythematodes-Fällen, davon ein 40jähriger Mann (Offizier) mit zarten, über das ganze Gesicht disseminierten Herden, ein zweiter 31jähriger Mann mit typischen Herden an der Nase und beiden Wangen und eine 36jährige Frau mit scheibenförmigen Herden im Gesichte und am behaarten Kopfe, erzielten wir sowohl mit der Wismut- wie auch mit den Uransalben nur beim zweiten Fall eine nennenswerte Besserung, während die beiden andern sich völlig refraktär verhielten.

Beim letztgenannten Falle versagte auch eine Holländerkur.

Von 2 Fällen mit Tuberkulosis verrucosa cutis war der eine, ein 15jähriges Mädchen L. Th. betreffend, mit je einem bohnengroßen Knoten an der Dorsalseite des Mittelgelenkes des linken Mittelfingers und an der Dorsalseite der Grundphalange des rechten Daumens, sowie einem etwas kleineren Infiltrate an der Dorsalseite des Metacarpus V der linken Hand nach 6wöchiger Behandlung mit der stärkeren Uransalbe vollständig abgeheilt, und der zweite, ein 36jähriger Hilfsarbeiter St. J., mit einer Infiltration des ganzen rechten Daumens, der außerdem je ein zerfallendes tuberkulöses Infiltrat an der rechten Zungenseite und am linken Mundwinkel aufwies, jetzt nach 9wöchiger, ziemlich unregelmäßiger ambulatorischer Behandlung des Prozesses am Daumen mit der stärkeren Uransalbe eine wesentliche Besserung mit zentraler Vernarbung und Abflachung des Randinfiltrates zeigt[1]).

Erst in letzter Zeit wurden auch chronische Ekzeme mykotischen Charakters mit Uransalben behandelt und zwar vorwiegend solche, die sich verschiedenen anderen Therapieformen gegenüber als sehr resistent erwiesen, und möchte ich von den 7 bisher mit gutem Erfolge behandelten Fällen nur 2 etwas näher beschreiben.

Im ersten Falle handelt es sich um eine 24jährige Näherin K. A., welche seit 10 Jahren an einem sehr hartnäckigen, zeitweise nässenden, stark schuppenden Ekzem an beiden Händen, besonders an den Handgelenken, in beiden Ellbogen- und Kniebeugen, sowie am Halse und im Gesichte leidet, die schon an verschiedenen Stationen und auch bei uns mehrmals mit verschiedenen äußeren und inneren Mitteln, wie Umschlägen, Wilkinson-, Teer- und Schwefelsalben, die meist nicht gut vertragen wurden, mit Radium und Röntgen, Arsenkuren und Injektionen mit Autoserum immer mit sehr langsamen und nur kurz dauerndem Erfolge behandelt worden war.

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur.* Der Prozeß ist jetzt völlig abgeheilt.

Patientin wurde am 3. IV. dieses Jahres wieder auf unsere Abteilung aufgenommen und wir machten nun diesmal einen Versuch mit der schwächeren und stärkeren Uransalbe und waren über deren gute Verträglichkeit und den Erfolg damit überrascht. Jetzt nach ca. einmonatlicher Behandlung ist das Ekzem größtenteils abgeheilt.

Der 2. Fall ist eine 54jährige Frau B. M. mit einem chronischen, immer wieder rezidivierenden, sehr hartnäckigen Ekzem an der Stirne und in den Augenbrauen sowie an beiden Händen, welche auch schon seit 3 Jahren immer wieder in unsere Ambulanz kommt, bei der wir diesmal an der Stirne die schwächere Uransalbe, an den Händen Wilkinson verwandten.

Jetzt nach 2wöchiger Behandlung ist das Ekzem an der Stirne wesentlich besser beeinflußt als an den Händen.

Von den 2 akuten Ekzemen war das eine mit Erscheinungen an den Händen, Armen und am Halse nach zweimaligem Einbinden mit der schwächeren Uransalbe abgeheilt, während das zweite durch die stärkere Uransalbe eine ziemlich intensive Hautreizung bekam.

Bei den 3 Psoriasis-vulgaris-Fällen hatten wir weder mit der Wismut- noch mit den Uransalben einen nennenswerten Erfolg zu verzeichnen.

Das etwa guldenstückgroße, exulcerierte, seit $2^1/_2$ Jahren bestehende Epitheliom an der rechten Stirnseite bei der 53jährigen Frau H. A. wurde durch die stärkere Uransalbe bisher sehr gut beeinflußt, indem jetzt nach 9wöchiger, ziemlich unregelmäßiger ambulatorischer Behandlung das Zentrum und auch einzelne Randpartien vernarbt sind.

Zum Schlusse möchten wir noch bemerken, daß die Salben, abgesehen von ganz wenigen Ausnahmen, sehr gut und wochenlang hindurch vertragen wurden, ohne daß es zu lokalen oder allgemeinen Reizerscheinungen nennenswerter Art gekommen wäre. Die intensiver wirkende Uransalbe stärkerer Konzentration sollte nach unseren Beobachtungen erst nach Vorbehandlung mit der schwächeren zur Anwendung kommen, da sie primär verwendet oft lebhaftes Brennen verursacht und leichter zu einer Hautreizung führt.

Um die Wirksamkeit zu erhöhen, sollen die Salben möglichst dick aufgestrichen und durch einen gut sitzenden Verband an den erkrankten Körperstellen festgehalten werden.

Diskussion.

Herr **Erich Langer**-Berlin. Berichtet über ganz günstige Resultate, die er an der Dermatologischen Abteilung des Herrn Prof. *Buschke* mit der Wismutsalbe bei den verschiedensten Ulcerationen gesehen hat. Man hat den Eindruck, als ob die Salbe recht gut granulationsanregend und reinigend wirkt. Auch ein Ulcus rodens der Oberlippe schien recht günstig beeinflußt zu werden. Bei anderen Dermatosen waren keine besonders hervortretenden Resultate zu verzeichnen.

Herr **Scherber**-Wien. Nach den Erfahrungen an meinem Krankenmaterial kommt den beiden genannten Salben eine oberflächliche schälende und eine in die Tiefe gehende resorbierende Wirkung zu. Beide Wirkungen sind bei der Andriol-Uransalbe weit stärker ausgeprägt. Die Beobachtungen beziehen sich auf Lichen ruber planus, verschiedene Formen der Hauttuberkulose und mykotische Ekzeme. Beim Lichen ruber planus wirkt die Uransalbe namentlich dann, wenn sie auf Leinwandflecke gestrichen und niedergebunden wird. An Lokalisationen, wo dies nicht leicht möglich ist, wie in der Genitalregion, ist die Wirkung dann eine unvollkommene, und manchmal versagt die Salbe und wir mußten wieder zur Lichttherapie übergehen. Die Behandlung der Hauttuberkulose ist wie die der Tuberkulose überhaupt noch ein Problem und die verschiedenen Formen dieser Erkrankung reagieren auf die Tuberkulin- und unsere Lichttherapie verschieden, das hängt von der Intensität der Infektion und vom Organismus ab. Die Andriol-Uransalben äußern bei manchen Fällen von Tuberkulose eine entschieden resorbierende Wirkung und wird ihre Anwendung zur Zwischenbehandlung in Frage kommen.

Bei den mykotischen Ekzemen hatten wir nach den bisherigen Erfahrungen die besten Erfolge, sowohl die Wismut- als auch die Uransalben wirken desinfizierend und auf das Infiltrat resorbierend und sahen wir Fälle, die auf Lapispinselungen und Wilkinsonsalben nicht abheilten, auf die Uransalben zur Abheilung kommen. Bei akuten Ekzemen sind die Salben nicht indiziert, nur bei trockenen, schuppenden Formen.

42. Herr **Alfred Kraus**-Prag: **Weitere tierexperimentelle Untersuchungen mit Sklerom.**

Meine Herren!

Es sei mir gestattet, Ihnen über die Ergebnisse neuerer tierexperimenteller Untersuchungen zu berichten, die mich schon seit langer Zeit beschäftigen und jetzt durch eine Reihe wiederholt erhobener Befunde zu einem Resultate gelangt sind. Es handelte sich dabei um die Frage der Übertragbarkeit des Skleroms auf das Tier oder besser gesagt um die Reproduktion des typischen anatomischen Strukturbildes beim Tier.

Die zweite weitergehende Frage, die eigentlich merkwürdig klingt, ob der Sklerombacillus der Erreger des Skleroms ist, will ich vorläufig nicht anschneiden. Merkwürdig ist und bleibt diese Frage deshalb, weil, wie *Paltauf* bereits 1891 betonte, es bis jetzt keine Analogie dafür gibt, daß ein konstanter Parasitismus im Gewebe nicht eine ursächliche Bedeutung habe, dieses Moment aber trotzdem bisher einer absoluten Beweiskraft entbehrt.

Es ist Ihnen ja bekannt, daß seit *Frisch* 1882 den Bacillus entdeckt hat, gerade diese Frage vielfach erörtert wurde, die Diskussion aber über ein ewiges Für und Wider nicht hinausgekommen ist. Dies deshalb, weil es einerseits wohl in allen Fällen gelingt, den *Frisch*schen Bacillus nachzuweisen, ihn auf den gewöhnlichsten Nährböden rasch angehen und reichlich wachsen zu sehen, diesen Tatsachen aber die offenbar geringe Infektiosität des Prozesses — es sind nur wenige Fälle von

familiärer Übertragung bekannt — und andere auffallende Umstände, wie der meist negative Ausfall der Tierimpfungen, das gewöhnliche Freibleiben der regionären Lymphdrüsen, gegenüberstehen, und es endlich bisher noch auf keine Weise einwandfrei gelungen ist, den Sklerombacillus von seinen Verwandten aus der Gruppe der Kapselbacillen, in erster Linie dem Bacillus *Friedländer* und dem Ozaena-Bacillus zu differenzieren. Es reichen hierzu bisher weder die Studien über die morphologischen, kulturellen und biologisch-chemischen Eigenschaften des Bacillus, noch der vergleichende Tierversuch hin, ja auch die in den letzten Jahren von einer genügenden Anzahl von Autoren hierzu verwendeten serodiagnostischen Methoden (*Goldzieher* und *Neuber* u. a.) haben, was die Möglichkeit der Differenzierung anlangt, nur Teilresultate ergeben und gestatten keinen Schluß nach dieser oder jener Richtung.

Wie schroff sich auf Grund dieser angeführten Argumente die Ansichten diesbezüglich gegenüberstehen, möge daraus hervorgehen, daß zum Beispiel *Babes* in der letzten Ausgabe des *Kolle-Wassermann*schen Handbuches auf dem Standpunkt steht, daß wir keine absolut zwingenden Gründe finden, um dem Bacterium *Frisch* die primäre Rolle der Geschwulstbildung einzuräumen und sich über die spezifische Bedeutung des Sklerombacillus mit einer gewissen Reserve ausspricht, dabei aber nicht in Abrede stellt, daß derselbe in der Geschwulst eigentümliche Zellveränderungen erzeugt, wohl auch einen formativen Reiz ausübt und so die eigentümliche Erscheinungsweise und Wucherung der Geschwulst bedingt, während *Abel* und *Hallwachs* an anderer Stelle desselben Handbuches sagen, daß die Kapselbacillen sich beim Sklerom regelmäßig und innerhalb des kranken Gewebes so gelegen finden, daß ihre ursächliche Beziehung zur Entstehung der Krankheit unzweifelhaft erscheinen kann und *Neisser* im Lehrbuch der Mikrobiologie von *Friedberger-Pfeiffer* es für unzweifelhaft hält, daß die Sklerombacillen in einem wesentlichen Zusammenhang mit der Erkrankung stehen, wenn es bisher auch noch nicht möglich ist, ihre primäre ätiologische Bedeutung zu beweisen.

Ist und bleibt nun die Frage der Differenzierung der Kapselbacillen eine noch offene, so darf es doch keinem Zweifel unterliegen, daß dem Tierexperiment hier eine wichtige Aufgabe zufällt, zu zeigen, ob und in welcher Form der Tierkörper auf die Einbringung des betreffenden Materials reagiert.

An Versuchen, nun mit Material von Sklerom Tiere und Menschen zu impfen, hat es zu keiner Zeit gefehlt. Nach *Frisch*, welcher die ersten diesbezüglichen Versuche machte, folgte eine große Reihe von Untersuchern (*Dittrich*, *Paltauf*, *Jakowsky* und *Matlakowsky*, *Mibelli*, *Wilde*, *Ducrey*, *Mazza*, *Desimoni*, *Rydigier* u. a.), welche „keinerlei dem Rhino-

sklerom ähnliche Veränderungen hervorrufen konnten" (*Babes*). Dagegen sah *Stepanow* 1889, der wohl die ausgedehntesten Tierexperimente gemacht hat, nach resultatlosen Versuchen an Katzen, Kaninchen und Ferkeln, nach Einbringung virulenter und abgeschwächter Kulturen und Stückchen skleromkranker Schleimhaut in die vordere Augenkammer von Meerschweinchen unter 64 Versuchen 7 mal einen entzündlichen Prozeß entstehen, welcher sich mikroskopisch als Granulationsgewebe mit *Mikulicz*schen Zellen, freien Bacillen und hyalinen Zellen darstellte, und *Pawlowsky* 1890, welcher an Kaninchen in gleicher Weise vorging, sah nach 4 Tagen in der vorderen Augenkammer gleichfalls einen Proliferationsprozeß der Bindegewebszellen entstehen, wobei er Zellen mit Vakuolisierung, große epitheloide Zellen, hyaline Formationen und Leukocyten mit *Frisch*schen Bacillen in Degeneration wahrnahm.

Von dermatologischer Seite, oder besser gesagt an der Haut von Versuchstieren, war von niemanden ein Impfresultat erzielt worden. Hier setzten meine Versuche ein, die dahin gingen, an der Haut, die ausschließlich als Impfstelle gewählt wurde, lokal die für das Sklerom so charakteristischen Veränderungen hervorzurufen. Nach vergeblichen Bemühungen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen experimentierte ich 1907 ausschließlich an weißen Mäusen, da es sich herausstellte, daß die Pathogenität gerade für diese ein für die Kapselbacillengruppe im allgemeinen wichtiges charakteristisches Merkmal darstelle. Die Impfung erfolgte an der rasierten und scarifizierten Rückenhaut mit frischen aus Skleromgewebe gezüchteten Kulturen. Sie hatte insofern ein Resultat, als ich wiederholt die Ausbildung eines ungefähr linsengroßen Knötchens feststellen konnte, das sich innerhalb von 9 Tagen entwickelte und bei dessen histologischer Untersuchung ich tatsächlich die anatomischen Veränderungen des Skleroms antraf. Es fanden sich in die Cutis eingelagerte Entzündungsherde, die neben den banalen Elementen der subakuten Entzündung in großer Reichlichkeit *Mikulicz*sche Zellen mit massenhaften Bakterieneinschlüssen enthielten. Zweifelte ich anfänglich an der Richtigkeit dieses Befundes, so wurde er mir endgültig bestätigt, als ich die betreffenden Präparate an weiland Prof. *Marschalkó* zur Ansicht sandte und mir dieser mitteilte, daß er meine Angaben vollinhaltlich bestätigen könne, da sich in den Präparaten massenhafte, ganz typische *Mikulicz*sche Zellen in allen Stadien der Entwicklung und in jeder einzelnen solchen Zelle eine oder mehrere Gleoas mit Sklerombakterien fänden. Die Bilder seien ganz dieselben, wie er sie in seiner Rhinoskleromarbeit beschrieben und abgebildet habe und die *Mikulicz*schen Zellen wiesen gegenüber den gleichen Gebilden beim Menschen absolut keine Unterschiede auf. Derartige Befunde konnte ich damals an mehreren weißen Mäusen erheben. Es war aus ihnen bemerkenswerterweise hervorgegangen, daß es zur Entwicklung

der *Mikulicz*schen Zellen nicht, wie man bisher wohl angenommen hatte, eines langen Zeitraumes bedürfe.

Seit meinen damaligen Versuchen haben sich nun abermals einzelne Autoren mit der Frage beschäftigt, ohne meine damaligen Befunde widerlegen oder bestätigen zu können, so *Goldzieher* und *Neuber* 1909, *Pasini* 1909—1910, *Brault* und *Masselot*, *Pasini* 1912—1915, *Nagy* 1912, *Longo* 1918, *Togunowa* und *Kordatowa* 1922, sämtliche mit negativem Resultat und der neuerlichen Feststellung, daß die Erzeugung ähnlicher Krankheitsbilder beim Tier nicht gelinge.

Ich habe deshalb meine Versuche wieder aufgenommen und impfte weiße Mäuse am Rücken oder hinter den Ohren nach Scarification mit Reinkultur oder durch endocutane Injektion von Aufschwemmungen der Kulturen. Dabei gelangte ich zu denselben Resultaten, was die Entwicklung der auf die Impfung folgenden Veränderungen und ihr histologisches Substrat betrifft. Die Impfung führte zu einer lokalen Entzündung, welche mikroskopisch, wie Sie aus den aufgestellten Präparaten ersehen, dank dem reichlichen Vorhandensein typischer *Mikulicz*scher Zellen, den Eindruck des Skleromgewebes machte. Die histologischen Bilder waren bei dieser Versuchsserie übrigens vielfach bedeutend überzeugender als die seinerzeit erzielten. Was den Ablauf der lokalen Veränderungen nach der Impfung betrifft, so hatte sich regelmäßig bis zum 9. Tage eine mehr weniger oder knötchenförmige bis kirschkerngroße entzündliche Geschwulst gebildet, wie Sie dieselben hinter beiden Ohren dieser Maus, 8 Tage nach erfolgter Impfung, deutlich sehen können.

Meine seinerzeitigen Untersuchungen erweiterte ich aber nun insofern, als ich bei einer größeren Reihe von Versuchstieren Gelegenheit nahm, den weiteren Ablauf des Prozesses zu verfolgen, und da zeigte es sich nun, mit einer abermaligen Gesetzmäßigkeit, daß diese Geschwülste sich bei längerem Abwarten gewöhnlich in der 3. Woche wieder vollkommen zurückbildeten, nachdem unter anfänglicher Krustenbildung und Bildung eines deutlich aufgeworfenen Walles am Rande des Herdes eine glatte und spurlose Vernarbung erfolgte.

Besonders hervorheben muß ich, daß sich bei einer Maus — das betreffende Präparat habe ich eingestellt — 8 Tage nach erfolgter Hautimpfung in der Lunge 3 knötchenförmige Herde vorfanden, die mikroskopisch die Skleromveränderungen in exzessivster Weise zeigten, es also zu einer Metastase gekommen war, die als hämatogen entstanden aufzufassen ist.

Füge ich nun noch hinzu, daß es mir mehrfach und zwar bis zum 18. Tage gelungen ist, aus den Veränderungen an den Impfstellen den Bacillus zu kultivieren und mit der Kultur weiter zu impfen, also gewissermaßen den *Koch*schen Ring zu schließen, dessen es zum Nachweis

der ätiologischen Bedeutung eines Mikroorganismus für einen infektiösen Prozeß bedarf, so darf ich aus diesen Untersuchungen schließen, daß sie 1. bestätigten, daß es gelingt, die spezifischen strukturellen Merkmale des Skleroms an der Haut der weißen Mäuse zu erzeugen, und daß sie 2. zeigten, daß an der primären Bedeutung der verwendeten Kapselbacillen für die Entstehung der entzündlichen Geschwulstbildung von histologisch spezifischem Skleromcharakter kein Zweifel bestehen kann.

43. Herr **Franz Rosenthal**-Berlin: **Chemotherapeutische Neuerungen in der Dermatologie.**

Bei Urticaria wurde durch eine Strontiuranlösung (*R. O. Weil*, Frankfurt) in vielen Fällen schon durch eine einzige intravenöse Injektion ein völliges Schwinden aller Erscheinungen erreicht. Das Mittel ist völlig unschädlich und hat keine unangenehmen vasomotorischen Nebenwirkungen wie das Afenil; es ist sogar imstande, unangenehme Nebenwirkungen des Salvarsans zu verhüten, wenn es statt Wasser als Lösungsmittel verwandt wird.

Von den jetzt viel benutzten kolloidalen Mitteln wirkt das intravenös verabreichte Kalomel diasporal oft provozierend, wenn es nicht regelmäßig gegeben wird, Behandlungspausen müssen daher vermieden werden.

Als Antigonorrhoica haben sich das kolloidale Silber, das bei Abortivkuren ganz schmerzlos wirkt, und das kolloidale Zink der Firma *Klopfer*, Dresden, bewährt. Für die von *Scholz* gepriesene Behandlung mit Neosalvarsan muß ich die Priorität beanspruchen. (Grundlagen der Gonorrhöebehandlung, Berl. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 9). Wir haben damals ganze Kisten voll Silbersalvarsan, Neusilbersalvarsan und Silbersalvarsannatrium, die wir intravenös wegen Nebenwirkungen nicht mehr verwandten, zu Abortivkuren und Spülungen bei Gonorrhöe verwandt.

Der Erfolg ist ein ähnlicher wie bei den *Klopfer*schen Präparaten. Ein Idealmittel gegen die Gonorrhöe fehlt uns noch.

44. Herr **Sellmayr**-München: **Über ein neues Teerpräparat.**

Bekanntlich stellt in der Ekzemtherapie der Teer eines der unentbehrlichsten Mittel dar. Wir wissen aber, daß er neben seinen vielen guten Eigenschaften auch wesentliche Nachteile in sich birgt, es sei hier nur auf seinen Geruch, seine Farbe, die vor allem auf die Wäsche sehr schädlich wirkt, und seine Reizbarkeit in bezug auf die Haut hingewiesen.

Es ist schon vielfach versucht worden, ein Teerpräparat herzustellen, welches die Vorteile des Teers vollkommen besitzt, ohne seine un-

günstigen Eigenschaften zu teilen. Die Zahl der durch die chemische Industrie in den Handel gebrachten Präparate ist außerordentlich groß, hat aber kein einziges ergeben, welches alle Vorteile besitzt und seiner Nachteile entbehrt.

In jüngster Zeit hat nun die Firma Hell u. Comp. in Troppau ein neues Teerpräparat, das sogenannte „*Hell*sche gereinigte Teerpräparat" in den Handel gebracht. Es soll leicht resorbierbar sein, ohne toxisch zu wirken; ferner soll es, was ein sehr großer Vorteil ist, aus der Wäsche leicht entfernbar sein. Das Präparat wird aus Nadelholz bereitet und durch Destillation unter stark vermindertem Druck nach entsprechender Vorbehandlung des Teers dargestellt. Dabei sollen die pharmakologisch wirksamen Hauptbestandteile erhalten bleiben, während Farbe und Geruch den anderen Präparaten gegenüber in einem solchen Maße entfernt werden, daß sie kaum mehr störend einwirken. Das Präparat stellt eine dunkelgelbliche bis bräunliche, sirupartige Flüssigkeit dar. Der Geruch des reinen Präparates ist aromatisch, verflüchtigt sich rasch und ist in Verbindung mit Lösungsmitteln wie Salben usw. kaum mehr wahrnehmbar. Auf der Haut läßt sich dieser Teer leicht einreiben und verleiht ihr ein angenehmes Gefühl von Wärme und Geschmeidigkeit. Es ist in alkalischer Flüssigkeit ohne Schwierigkeit zu emulgieren. Mit ätherischen Ölen und Fetten ist es gut mischbar. Als weiterer Vorzug kommt hinzu, daß das Mittel aus Wäsche schon mit Hilfe von Seife leicht zu entfernen ist. Während es in Äther restlos löslich ist, ist dies bei Alkohol nicht der Fall, so daß es eine der Tct. Rusci analoge Verbindung nicht möglich ist. Mit verdünnten Alkalien u. Fetten wird das Präparat leicht zu Salben verarbeitet, was seine Anwendung für Gesicht und Hände wesentlich erleichtert.

Um dies näher zu begründen, möchte ich zunächst folgenden Fall herausgreifen, bei dem *Hells* gereinigtes Teerpräparat vollständig rein angewandt wurde. Es handelte sich um eine 36jährige Frau, deren Gesicht und Hände von Ekzemknötchen übersät war, ferner war die ganze Genital- und Aftergegend ein einziger nässender Herd. Nachdem unter Lapisbehandlung und feuchten Umschlägen das Nässen beseitigt war, blieb das Leiden trotz aller angewandten Mittel lange Zeit resistent. Auch Teerpräparate, wie z. B. Tumenol, brachten keine Besserung. Wir versuchten nun zunächst an einer kleinen Stelle *Hells* Teerpräparat rein aufgetragen. Der Erfolg war günstig, eine Reizung trat nicht auf. Daraufhin gingen wir mit der Anwendung auf sämtliche erkrankte Stellen über. Um eine evtl. Reizung zu verhindern, wurde das Präparat täglich frisch aufgetragen, nachdem vorher eine Reinigung der Stellen mit Alkohol stattgefunden hatte. Der Erfolg war ein äußerst günstiger. Das Ekzem war innerhalb einer Woche bis auf einige kleine Stellen abgeheilt. Ein Rezidiv trat nicht auf.

Bei einem 2. Fall handelte es sich um einen 57jährigen Mann, dessen linker Unterarm sämtliche Erscheinungen eines frischen Ekzems, wie Rötung, Schwellung, aufwies. Nachdem unter Borwasserverbänden und 2proz. Argentum-nitricum-Pinselungen der akute Prozeß etwas abgeklungen war, wandten wir abwechslungsweise mit Kühlsalbe und Puder das *Hell*sche Präparat an. Im Verlauf von etwa 10 Tagen waren fast alle ekzematösen Herde bis auf ein Minimum zurückgegangen. Das letztere können wir auch von 3 weiteren Patienten behaupten, die hauptsächlich in der Analsphäre mit Ekzem behaftet waren. Bei einem postscabiösem Ekzem, das fast über den ganzen Körper verbreitet war, konnten wir ebenfalls mit diesem Mittel einen sehr günstigen Erfolg erzielen. Bei einem Ekzemkranken allerdings war infolge Anwendung von *Hell*schem Teerpräparat eine Folliculitis aufgetreten, doch war bei diesem Patienten die Haut auch allen anderen Mitteln gegenüber äußerst reizbar. Eine Teeracne, wie sie bei Anwendung der anderen Teerpräparate häufig in die Erscheinung tritt, ist bis jetzt in unserer Klinik nicht beobachtet worden. Vor allem möchten wir auch darauf hinweisen, daß selbst bei reiner Anwendung niemals Vergiftungserscheinungen aufgetreten sind und daß das Präparat in Fällen vertragen wurde, die nicht nur dem Teer an sich, sondern auch mehr oder weniger indifferenter Behandlung gegenüber sich als äußerst reizbar erwiesen hatten.

Vierte Sitzung.

Dienstag,

den 22. Mai 1923, $^1/_2$3 Uhr, im Anatomischen Institut.

45. Herr **Buschke** und Herr **Kroó**-Berlin: **Experimentelle Analogieversuche zwischen Recurrens und Syphilis**[1]. (Mit Demonstrationen.)

Der Ausgangspunkt unserer gemeinsamen Untersuchungen war die im Zentrum der Diskussion stehende Frage der Syphilisimmunität, der Heilung durch Abortivbehandlung und der Frage der Re- und Superinfektion. An der Syphilis des Menschen läßt sich bei der bisherigen Beobachtungsanordnung ein sicheres Urteil über diese Fragen nicht gewinnen, wenn auch eine statistische Übersicht über diese Fragen, mit deren Beurteilung zur Zeit einer meiner Herren beschäftigt ist, zu ergeben scheint, daß die Superinfektion die eigentliche Reinfektion an Zahl und Bedeutung übertrifft. Wir werden am Schluß nochmals, wie schon in einer früheren Arbeit, darauf hinweisen, daß es möglicher-

[1] Diese Untersuchungen wurden zum Teil mit Unterstützung des Research-Institut of cutaneous dis cases in Philadelphia dank freundlicher Vermittelung von Herrn Dr. Schamberg ausgeführt.

weise auch beim Menschen einen Weg zur Feststellung der Superinfektionsmöglichkeit und evtl. Zerstörung der Immunität durch Salvarsan ohne Heilung der Krankheit gibt. Die sonstigen an Menschen gemachten Beobachtungen, wie die Versuche von *Finger* und *Landsteiner*, haben immerhin eine gewisse Basis für die Möglichkeit des Neuhaftens von frischem Kontagium in einem spätsyphilitischen Organismus geliefert, wenn auch nicht in Form eines Primäraffektes, sondern einer der Spätsyphilis ähnlichen Veränderung. Auch hierdurch ist noch nicht der restlose Beweis für eine richtige Superinfektion im Frühstadium geliefert. Bei Affen haben *Buschke* und *Fischer* bei immunen Tieren das Haften neuen Kontagiums in den Hoden auch mehr in Form einer Spätsyphilis wahrscheinlich gemacht [1]). Allein diese Versuche sind an Zahl zu gering, um beweisend zu sein. Solche Tierversuche können wir aus äußeren Gründen derzeit nicht anstellen. Versuche an Kaninchen mit Syphilis, wie sie neuerdings von *Steinfeld*, *Brown* und *Pearce*, *Frei* gemacht worden sind, scheinen uns auch — so wertvoll sie an sich sein mögen — zur Lösung dieser Frage nicht sicher verwertbar zu sein wegen der schwankenden und unsicheren Immunitätsverhältnisse bei diesen Tieren. Wir haben deshalb die prinzipielle Frage, ob bei Spirochäten überhaupt eine Superinfektion und nach Salvarsan speziell, zu erweisen ist, die experimentelle Infektion der Mäuse mit Recurrens herangezogen, bei denen klare und einwandfreie Immunitätsbedingungen sich finden. Im Laufe unserer Versuche zeigte sich, daß auch nach anderer Richtung diese experimentelle Mäuserecurrens besonders für diese Analogieversuche mit Lues sich auch deshalb eignete, weil wir 1. den bis jetzt vollkommen neuen Nachweis erbringen konnten, daß bei dieser Infektion die Spirochäten regelmäßig und sehr frühzeitig ins Parenchym des Zentralnervensystems eindringen und 2. nach einer zur scheinbaren Heilung ausreichenden Dosis Neosalvarsan (was durch das Ausbleiben von Rückfällen der Kontrolltiere erwiesen wurde) die Gehirne dieser Tiere in etwa 70% noch virulentes, krankmachendes Kontagium enthielten. Unsere Versuchsergebnisse an der experimentellen Mäuserecurrens mit Bezug auf die obengestellten Fragen sind kurz folgende:

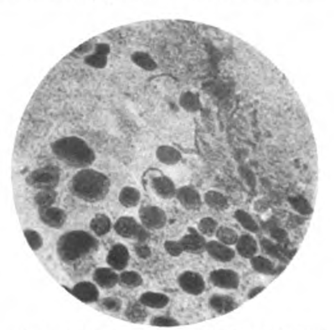


Abb. 1. Spir. Recurrens im Gehirn von Mäusen. (Phot.)

1. Wir konnten nachweisen, daß die Mikroorganismen durch die Wandungen der Capillaren mit Durchbrechung der gliösen Grenzschicht in das Parenchym des Gehirns in großen Mengen eindringen und lediglich in der grauen Substanz zu finden sind, und zwar im Vorderhirn, in der

[1]) Vgl. Klin. Wochenschr. 1909.

Körnerschicht des Kleinhirns und der Medulla oblongata. Sie liegen teils in der gliösen Grundsubstanz der Rinde, welche im wesentlichen aus dem Symplasma der corticalen Neuroglia gebildet wird, dringen aber auch in die normalen Gliazellen und in die sog. Gliamonsterzellen selbst ein, wo sie gelegentlich den Kern spiralig umschlingen. Im Kleinhirn sind sie in der zarten gliös-plastischen Grundsubstanz, in welche die Körner eingebettet sind, zu finden. Die Exemplare sind alle wohl erhalten, zum Teil außerordentlich lang mit ausgeprägten Windungen. In den Ganglienzellen sind sie bisher nicht gefunden worden, ebensowenig in der weißen Substanz (Präparate wurden am 27. 2. 23 im Verein für innere Medizin demonstriert). Es sei hervorgehoben, daß die Lagerungsverhältnisse der Parasiten eine volle Analogie zu der Lagerung der Syphilisspirochäten bei Paralyse aufweisen.

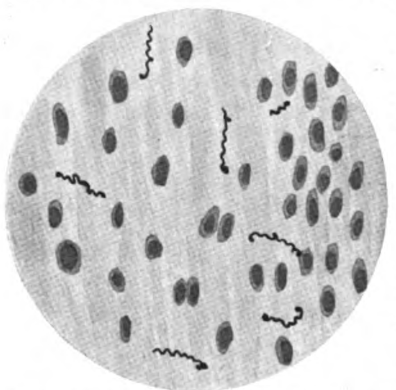


Abb. 2. Spir. Recurrens mit Endknöpfen in der Glia von Mäusen (Zeichnung).

1. Wir haben also nachgewiesen, daß die Recurrensspirochäte kein reiner Blutparasit ist.

2. Zum erstenmal festgestellt, daß sie ins Parenchym des Gehirns eindringt.

3. Dieses Einwandern der Spirochäte geschieht schon in allerfrühester Zeit der Infektion.

1. Die Spirochäten dringen in das Parenchym des Zentralnervensystems ein. Wir haben festgestellt, daß 2 verschiedene Stämme, der eine vom Reichsgesundheitsamt, und der andere von Herrn *Kolle* uns freundlichst überlassene dieselbe Beziehung zum Nervensystem hatten. Aus diesen Versuchen scheint hervorzugehen, daß wenigstens ein Teil der pathogenen Spirochäten eine prinzipielle Beziehung zum Zentralnervensystem haben, und zwar nicht nur zu den Blutgefäßen und Hüllen, sondern zum Parenchym. Im Zusammenhang mit neueren Erfahrungen der Frühsyphilis (Acusticusstörung im seronegativen Frühstadium) erscheint es deshalb nicht ausgeschlossen, daß die doch zweifellos neurotrope Spirochaete pallida schon im allerfrühesten Stadium der Lues in das Parenchym des Zentralnervensystems eindringt *und dann* 2., wie wir es bei diesen Recurrenstiergehirnen glauben festgestellt zu haben, in einen Ruhestand übergeht, in dem sie entweder zugrunde gehen kann, wie in einer großen Zahl der Fälle, oder durch irgendwelche Reizvorgänge im Organismus, besonders aber durch ein Abflauen der Immunitätsvorgänge, von neuem in die vegetative Form sich zu verwandeln, wegen des Fehlens von Immunitätsvorgängen sich stark zu

vermehren und krankmachend zu wirken. Die Analogie, die wir für diese Auffassung der Paralyse und Tabes aus unseren Versuchen gewonnen haben, ist folgende: Wir haben festgestellt, daß in den Gehirnen immuner Mäuse Spirochäten mikroskopisch nicht mehr nachzuweisen sind, trotzdem diese Gehirne noch infizierend wirken konnten. Wir konnten im Parenchym dieser Gehirne Körnchen, wie sie von *Hoffmann*, *Meirowsky* und anderen beschrieben worden sind, nachweisen. Besonders verdient hervorgehoben zu werden, daß wir im Gehirn der mit dem *Kolle*schen Stamm geimpften Mäuse an auffallend vielen Spirochäten diese Körnchen am Ende im Gehirnparenchym fanden, wie wir sie demonstrieren werden. Wir versuchten auch die Spirochätennatur dieser Körnchen auf biologischem Wege zu erweisen, indem wir mit diesen Gehirnen Serumkulturen anlegten. Wir konnten dann nachweisen, daß das Serum infektiös war, doch ist der Entwicklungsgang zur Spirochäte bis jetzt noch nicht aufgefunden worden. Mit solchen und ähnlichen Versuchen sind wir zur Zeit noch beschäftigt.

3. Haben wir die Möglichkeit der Superinfektion bei dieser Spirochäte dadurch festgestellt, daß nach scheinbarer Heilung durch Salvarsan, bei der durch Kontrollen das Bestehenbleiben der Infektion im Gehirn festgestellt war, eine neue Infektion sogar mit demselben Stamm, wenn auch mit längerer Inkubationszeit und in etwas abgeschwächter Form haftete. Damit ist jedenfalls prinzipiell bewiesen, daß es bei Spirochäteninfektion eine Superinfektion gibt. Um ein Beispiel der Versuchsanordnung zu geben: 30 Mäuse wurden mit Recurrens geimpft. Alle wurden nach 48 Stunden durch eine Neosalvarsandosis von 0,003 g intravenös geheilt. Die 30 Mäuse wurden à 10 in 3 Serien geteilt. Die erste Serie wurde lediglich nur daraufhin beobachtet, ob ein Rückfall eintrete. Dies war nach 21 tägiger Beobachtung nicht der Fall. Die zweite Serie wurde daraufhin untersucht, ob nach unseren früheren Ergebnissen die Gehirne der so geheilten Tiere noch infektiöses Kontagium enthalten. Dies traf bei 70% der Tiere ein. Endlich die dritte Serie wurde am selben Tage neuinfiziert. 90% gingen an. Daraus ergibt sich der bindende Schluß, daß eine Superinfektion in unserer Versuchsanordnung in 66,2% gelungen ist.

4. Im Gegensatz zu allen bisher geltenden Anschauungen beherbergen die immunen Tiere noch verimpfbares und im neuen Tiere Virulenz entfaltendes Kontagium. Bei diesen Ergebnissen war es in jedem Falle das Gehirn, das infizierte, und nur in sehr geringem Ausmaße andere Organe. Wenn auch eine völlige Analogie mit den Verhältnissen bei Syphilis mit dieser subakuten Spirochätenkrankheit nicht besteht, so ist es vielleicht doch erlaubt, auf die große Bedeutung dieser Befunde hinzuweisen im Hinblick auf die Spirochätenbefunde bei Paralyse und Tabes, bei der ja durch die Untersuchungen von *Krafft-Ebing* die Im-

munität erwiesen ist. Bei der Erörterung der Frage der Superinfektion haben wir es bewiesen, daß das Salvarsan bei voller klinischer und hämatologischer Heilung das Gehirn nicht imstande ist zu sterilisieren. Dasselbe Resultat ist bei immunen und mit Neosalvarsan nachbehandelten Tieren zu verzeichnen. War auf diese Weise festgestellt, daß die Gehirne immuner und mit Neosalvarsan nachbehandelter Tiere infektiös bleiben, so war es von großem Interesse, die Frage zu verfolgen, wie sich die Immunität nach Salvarsanbehandlung solcher Tiere verhält. Hier konnten wir keine eindeutigen Resultate erzielen. Doch interessant ist es, daß ein Teil dieser Tiere wieder infizierbar war (etwa 25%, was für eine Vernichtung der Immunität durch Salvarsan spricht).

5. War es so bewiesen, daß die Spirochäten zum Gehirnparenchym eine besondere Affinität haben und daß sie durch Salvarsan nicht zum Schwinden gebracht werden können, so entstand die weitere Aufgabe der Untersuchungen, einen Weg zu finden, dem Neosalvarsan auf irgendeine Art das Gehirn zugänglich zu machen. Hier stützten wir uns auf die seit *Ehrlich* schon bekannten Tatsachen der Affinität der Anilinfarben zum Gehirn. Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, doch erlauben sie schon jetzt den Schluß, daß die Kombination von Neosalvarsan und verschiedenen Anilinfarben im Tierversuche bei der experimentellen Recurrens hoffnungsvolle Aussichten wecken. (?) Wir werden nach Abschluß der Experimente über die Resultate berichten. Speziell hat die Kombination mit Chrysoidin in einer Versuchsserie die Infektiosität des Gehirns gegenüber Kontrolltieren prozentisch sehr vermindert. Unabhängig nun hat *Böning* ähnliche Versuche gemacht, um dem Arsen den Eintritt in das Gehirn zu verschaffen. Er glaubt auch, daß das gelungen ist. Aber der Nachweis, ob hierbei wirklich das Parenchym beteiligt ist, steht aus; außerdem ist damit noch nichts über die therapeutische Wirkungsweise gesagt. Dafür scheint unsere Versuchsanordnung aussichtsvoller zu sein. Demonstriert wurden Diapositive und Präparate von Recurrensspirochäten im Gehirn von Mäusen.

Diskussion.

Herr **Jadassohn**-Breslau. *J.* macht darauf aufmerksam, daß, wie *Frei* aus der Breslauer Klinik auf der Leipziger Naturforscher-Versammlung mitgeteilt hat (die genaueren Daten erscheinen in einer im Druck befindlichen Arbeit im „Archiv"), bei der Kaninchensyphilis ein neuer Primäraffekt unter bestimmten Bedingungen angeht, während von der ersten Infektion Spirochäten noch im Organismus vorhanden sind. Es bedarf also zu diesem Schluß nicht der doch sehr anders gearteten Recurrensinfektion.

Herr **Plaut**-München. Von *Steiner* und *Plaut* wurde gelegentlich der Recurrenstherapie von Paralytikern festgestellt, daß die Recurrenserkrankungen, entgegen der bisherigen Anschauung, keine reine Blutinfektion darstellen und daß

es insbesondere, ganz ähnlich wie bei der Syphilis, auch bei Recurrens zu Liquorerkrankungen kommt. Die Spirosomen lassen sich regelmäßig im Liquor nachweisen. Sie treten gewöhnlich erst nach dem zweiten Anfall im Liquor auf und halten sich dann darin mehrere Monate, länger als im Blut. Diese Ermittlungen, die offenbar Herrn *Buschke* entgangen sind, sind bereits im Jahre 1920 im Band 24 des Archivs für Schiffs- und Tropenhygiene veröffentlicht worden.

Herr **Stühmer**-Freiburg i. B. weist auf seine früheren Untersuchungen (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**, 329) an der Nagana des Kaninchens als Modellinfektion hin, bei denen er den Nachweis von Restparasiten im Gehirn bereits führen konnte. Und zwar lagen die Verhältnisse da so, daß bei einer Salvarsandosis, welche nur wenige Zentigramm unter der sterilisierenden Dosis lag, diese Restparasiten im Gehirn nachweisbar waren. Es muß aber hervorgehoben werden, daß in jedem Falle beim Tier mit einer genügend hohen Salvarsandosis (0,03 pro Kilogramm Tier) die völlige Sterilisierung auch des Gehirns erreicht wurde, so daß eine intralumbale Behandlung hier nicht notwendig erscheint. Bezüglich der Neurotropie dieser Restparasiten wurde damals festgestellt, daß diese Erreger an Virulenz stark abgeschwächt waren und bei der Wiederverimpfung auf ein gesundes Tier wieder eine gewisse Vorliebe für das Zentralnervensystem zeigten. Eine Neurotropie eines Erregerstammes braucht also nicht als primäre besondere Eigenschaft vermutet zu werden, sondern es könnte sehr wohl die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, daß jeder Erregerstamm, wenn er das Nervensystem passiert, dort neurotrope Eigenschaften erwerben kann.

Herr **Rocha Lima**-Hamburg. In bezug auf das Eindringen der Recurrensspirochäten in das Zentralnervensystem möchte ich darauf hinweisen, daß im Überträger (Kleiderlaus) die Recurrensspirochäten scheinbar mit Vorliebe in die Hirnganglien eindringen.

Herr **Kolle**-Frankfurt. Zu den Ausführungen der Herren *Buschke* und *Kroó* möchte ich zunächst bemerken, daß die Sterilisierung von recurrensinfizierten Mäusen mit Salvarsanpräparaten unter allen Umständen gelingt. Diese Versuche sind nicht einmal, sie sind tausendmal gemacht und die Reinfektionen, die bei solchen Tieren vorgenommen werden, liefern den sicheren Beweis dafür, daß die Sterilisierung gelungen ist. Infiziert man nämlich recurrensinfizierte Tiere, die mit Salvarsan behandelt sind, zum zweitenmal nach frühestens 6 Wochen mit dem gleichen Stamm und mit der gleichen Dose und bei gleicher Infektionsweise, so geht die Infektion nur dann an, wenn die Sterilisierung gelungen ist. Ist dagegen die Sterilisierung nicht gelungen, so bekommen die Tiere Rezidive und diese Rezidive setzen eine Immunität, so daß die Reinfektion in diesen Fällen nicht gelingt. Ich möchte hier auch zum weiteren Verständnis dieser Frage auf die Untersuchungen über Rezidivstammbildung bei Recurrens hinweisen, die *Kudicke* hergestellt hat. Die Resultate der Herren *Buschke* und *Kroó* kann ich mir nur dadurch erklären, daß die Autoren einen salvarsanfesten Recurrensstamm in Händen gehabt haben. Der Stamm war nicht absolut fest, aber relativ. Ich halte es aber aus diesem Grunde für unzulässig, Schlüsse aus diesen Versuchen auf die Syphilisreinfektion zu ziehen und möchte noch hinzufügen, daß die Gewinnung von salvarsanfesten Pallidastämmen auf experimentellem Wege bisher nicht gelungen ist.

Herr **Schumacher**-Berlin. Die mitgeteilten Beobachtungen lassen sich vielleicht dahin erklären, daß es möglicherweise verschiedene Entwicklungsstadien der Spirochäten gibt, die nicht alle in gleicher Weise von den Salvarsanpräparaten

geschädigt werden. So konnte ich wenigstens beobachten, daß die Oxydationsprodukte des Salvarsans nicht in gleicher Weise auf dieselben Mikroorganismen einer Kultur zu wirken schienen, wenn diese ein verschiedenes Alter hatten. Die Versuche von *Friedberger* deuten ja ebenfalls darauf hin, daß es verschiedene Entwicklungsstadien der Mikroorganismen zu geben scheint, fand er doch oft die Organe an Typhus verstorbener Tiere bakteriologisch steril und dennoch infektionsfähig.

Mit Herrn *Buschke* stimme ich ferner überein, wenn er glaubt, daß das Salvarsan die Antikörperbildung bei der Lues hemmt.

Herr **Arnold Sack**-Heidelberg. Wenn es, wie es aus *Buschkes* Untersuchungen hervorzugehen scheint, neurotrope Stämme gibt, so ist es die Pflicht des Therapeuten, auf Mittel und Wege zu sinnen, um dem Salvarsan zu Sterilisationszwecken den Weg zu den Meningen und dem Gehirn zu bahnen. Was *Buschke* durch Methylenblau als Vehikel anstrebt, wollte *Waldemar Sack* (Baden-Baden) durch seinen Vorschlag, Salvarsanbehandlung mit Coffeininjektionen zu kombinieren (siehe Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 889), auch bezwecken. Coffein sperrt das Splanchnicusgebiet, indem es den Pfortaderkreis verengt, während der Cerebralkreislauf durch Coffein erleichtert wird. Das eröffnet die Aussicht auf eine bessere Durchdringung des Zentralnervensystems mit Salvarsan, von dem nach *Ullmanns* und *Stühmers* Angaben das Zentralnervensystem am wenigsten bekommt. Es wäre auch zu fragen, ob die Coffeinmethode nicht auch tierexperimentell für Sterilisierungszwecke in Anwendung gezogen werden könnte.

Herr **Buschke**-Berlin. Was zunächst die Immunität betrifft, so kann ich Herrn *Jadassohn* nicht beipflichten, daß dieselbe so bestimmt und exakt verläuft, daß man sie für Immunitätsstadien der Lues benutzen kann. Ich habe das gegenüber der Arbeit von *Frei* in der Klin. Wochenschr., die derselbe mir freundlichst zur Einsicht zur Verfügung gestellt hat, schon betont und darauf hingewiesen, daß selbst in den umfassenden Versuchen der englischen Autoren, die *Frei* zitiert, erwähnt wird, daß diese Tiere, auch wenn sie noch krank und nicht mit Salvarsan behandelt sind, einer Neuimpfung zugänglich sein können. Aus diesem Grunde sind besonders in kleinen Versuchsreihen zur Prüfung der Superinfektion bei Kaninchensyphilis, sei es, daß man zur Behandlung Salvarsan oder Quecksilber verwendet, die Fehlerquellen zu groß, um Schlüsse ziehen zu können. Ich muß deshalb auf das, was ich in meinem Vortrag erwähnt habe, nochmals hinweisen, daß wir aus diesem Grunde zu Recurrens mit ihrem typischen Immunitätsphänomen gegriffen haben, und wir verweisen auf die mit *Fischer* zusammen angestellten Versuche an Affen, deren Fortführung ich ebenfalls in der Klin. Wochenschr. empfohlen habe, wenn man nicht den Weg einschlägt, auf den ich mit *Kroó* ebenfalls zusammen hingewiesen habe, bei Paralytikern nach Salvarsanbehandlung Superinfektionsversuche anzustellen.

Was die Bemerkung von Herrn *Plaut* betrifft bezüglich der *Steiner*schen Arbeit, so glaube ich, daß wir dieselbe in unseren Mitteilungen erwähnt haben. Im übrigen aber hat *Steiner* nur die interessante Tatsache gefunden, daß bei Paralytikern, die er mit Recurrensimpfungen behandelte, sich Recurrensspirochäten, und zwar zu einer Zeit, wo man die Betreffenden von Recurrens für geheilt hielt, noch im Liquor fanden. Damit ist aber noch nicht der Beweis geliefert, den wir durch unsere Versuche erbracht haben, daß die Recurrensspirochäten im Gegensatz zu jeder früheren Auffassung in das Parenchym des Gehirns eindringen und sich dort in einer Lagerung finden, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit der Lagerung bei der menschlichen Paralyse haben. Die Mitteilung von Herrn *Stühmer* begrüße

ich insofern, als sie für die Trypanversuche eine ausgezeichnete Bestätigung der Befunde darstellen, die wir bei Recurrens durch unsere Gehirnimpfungen erzielt haben. Herr *Kolle* bezweifelt, daß wir mit der Salvarsanbehandlung unsere Tiere geheilt haben. Darin hat er auch vollkommen recht. Wir haben ja gerade eben festgestellt, daß durch unsere Behandlung die Tiere zum großen Teil zwar klinisch und hämatologisch geheilt erschienen und doch in ca. 20% noch infektiöses Material im Gehirn enthielten. Es wäre sehr erwünscht, wenn Herr *Kolle* diese Befunde für die Beurteilung der Heildosis des Salvarsans in seinem Institut mit heranziehen würde, weil hierdurch möglicherweise eine Modifikation seiner bisherigen Auffassung über die Heilkraft des Salvarsans nach dieser Richtung hin resultieren würde.

Was die Bemerkung von Herrn *Sack* betrifft bezüglich der Hyperämisierung des Gehirns durch Coffein, um auf diese Weise mehr Salvarsan in das Zentralnervensystem zu bringen, so möchte ich diese Versuche nicht ganz ablehnen, aber ich möchte doch gleich bemerken, daß zwischen dem Transport des Mittels in das Blutgefäßsystem und seinem Eindringen in das Nervenparenchym, was zur Heilung doch anscheinend erforderlich ist, doch ein ziemlich großer Abstand vorhanden ist.

Dem Vorschlag des Herrn *Schumacher*, die Leukobase des Methylenblau zu verwenden, werden wir nähertreten, wenngleich ich ausdrücklich noch einmal hervorheben möchte, daß diese unsere Farbstoffkombinationsversuche erst ganz im Anfang sich befinden und wir noch nicht sagen können, ob die ersten positiven Befunde durch weitere werden bestätigt werden. Schließlich erscheint mir von großer Wichtigkeit die wohl von den meisten überhörte Diskussionsbemerkung von Herrn *Rocha Lima*, daß auch in den die Recurrens übertragenden Läusen die Spirochäten sich in den Ganglien finden. Es ist das ein neuer Beweis für die von uns festgestellte Neurotropie dieses Mikroorganismus.

Herr **Kroó: Schlußwort.**

Redner erwidert auf die Diskussionsbemerkungen von *Kolle* und *Stühmer*, daß die Infektiosität des Gehirns unmöglich auf der nicht genügenden Dosis des Salvarsans beruht. Die verabreichten Mengen waren immer größer als die, die im Frankfurter Georg Speyer-Haus gebraucht werden, und entsprachen einer Einzeldosis, die umgerechnet den Menschen wahrscheinlich töten würde (8 g). Wie ist dann weiterhin erklärbar, daß die angewandte Dosis stets genügte zur Sterilisierung des Blutes, der Milz, der Leber, Lungen usw., und warum bleibt infektionstüchtig immer nur das Gehirn (in 70% der Fälle), trotzdem, daß das Gehirn eines der am besten mit Blut versorgten Organe ist? Hier müssen andere, uns bisher noch unbekannte Ursachen vorliegen.

---

46. Herr **Mulzer**-München: **Neuere Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung.**

Wie Ihnen aus verschiedenen Mitteilungen von *Plaut* und mir bekannt sein dürfte, konnten wir mit Hilfe der von *Plaut* angegebenen unblutigen suboccipitalen Punktionstechnik feststellen, daß *zwei*

Spirochätenstämme, mit denen wir schon lange arbeiten, sich *ganz verschieden verhalten hinsichtlich der Liquorbefunde* der damit geimpften Kaninchen.

Der eine wurde von mir am 8. VII. 19 angelegt. Er stammt aus dem Blute eines Sekundärsyphilitischen mit maculo-papulösem Exanthem und befindet sich zur Zeit in der XXII. Hodenpassage. Wir nennen ihn Münchener oder kurz „Mulzer-Stamm". Etwa 80% aller Kaninchen, die damit geimpft werden, werden schon nach kurzer Zeit liquorkrank.

Der andere ist der alte Truffi-Stamm, der im Georg Speyer-Haus ständig fortgezüchtet wurde und sehr hohe Passagen erreicht hat. Wir erhielten ihn am 17. IV. 21 in liebenswürdiger Weise von Herrn Geheimrat *Kolle* und nennen ihn „Frankfurter" oder kurz „Kolle-Stamm". Dieser Stamm verschont so gut wie regelmäßig das Nervensystem.

Diese beiden Stämme unterscheiden sich nun auch hinsichtlich des klinischen Bildes der Impfprodukte.

Mit gleichbleibender Impftechnik zeigt nach Impfung in die Hoden der Mulzer-Stamm eine geringe Neigung zur Bildung von Primäraffekten und zu intensiven Erkrankungen der Hoden und der Hodenhüllen. Die damit erzeugten Primäraffekte sind relativ klein. Unter 50 mit Erfolg geimpften Kaninchen fanden sich 34 mal überhaupt keine Primäraffekte, sondern nur leichtere diffuse und umschriebene Orchitiden und Periorchitiden.

Beim Kolle-Stamm überwiegen, wie *Kolle* selbst schon mitgeteilt hat, die Primäraffekte. Sie sind selten unter Markstückgröße und meist mit mächtiger Rand- und Grundinfiltration versehen, so daß sie sich besonders gut zu chemo-therapeutischen Versuchen eignen. Gewöhnlich sind sie auch von einer starken lokalen Lymphadenitis begleitet und von intensiven Erkrankungen der Hoden und der Hodenhüllen. Unter 45 positiven Hodenbefunden sahen wir 30 mal derartige Primäraffekte und unter den 15 Hodenerkrankungen ohne Primäraffekt nur 2 mal umschriebene Periorchitis.

Das gleiche Verhalten zeigen beide Stämme auch nach anderen Impfungen.

So wurden mit *Mulzer*-Virus 3 Kaninchen zum Teil wiederholt intravenös geimpft. Zwei davon zeigten krankhafte Liquorbefunde, eines von diesen nur geringfügige Hodenerscheinungen. Mit *Kolle*-Virus wurden 6 Kaninchen in gleicher Weise geimpft. Sie blieben sämtlich liquornormal; bei 5 Tieren traten mächtige Primäraffekte und diffuse Hodenerkrankungen auf.

Mit *Mulzer*-Virus wurden 5 junge Kaninchen intrakardial geimpft. Zwei starben gleich nach der Impfung. Eines blieb dauernd normal, zwei zeigten etwa 8 Wochen nach der Impfung starke Abmagerung.

Haarausfall und typische „Nasentumoren", sowie ausgesprochene Liquorerkrankung.

Zwei mit *Kolle*-Virus analog geimpfte Kaninchen erkrankten klinisch in der gleichen Weise, blieben aber dauernd liquorgesund.

Mit *Mulzer*-Virus wurden 2 erwachsene Kaninchen subdural geimpft. Beide zeigten klinisch keine Erscheinungen, dagegen Liquorveränderungen. Das entsprechende *Kolle*-Kaninchen erkrankte an stärkster Orchitis und Periorchitis und wies später eine bohnengroße linksseitige Periorchitis am knöchernen Nasenrücken auf. Der Liquor blieb dauernd normal.

Daß es sich hier tatsächlich um zwei verschiedene Spirochätenstämme handelt, beweisen noch folgende beiden Versuche:

Ein Kaninchen war mit *Kolle*-Virus geimpft worden und an beiderseitiger Orchitis und Periorchitis diffusa erkrankt. Nach Abheilung dieser Erscheinungen wurde dieses Tier $9^1/_2$ Monate nach der Impfung mit *Mulzer-Virus* (XIX. P.) in beide Hoden *nachgeimpft*. Der wiederholt entnommene Liquor war dauernd normal gewesen und blieb es auch noch 2 Monate lang. Da traten *geringfügige Impfaffekte* auf und *Liquorerkrankung*.

Bei einem anderen *Kolle-Kaninchen*, das nach Abheilung der lokalen Hodenerkrankungen *mit Mulzer-Virus nachgeimpft* wurde und bis dahin stets normalen Liquor ergeben hatte, traten $11^1/_2$ Monate nach der ersten Impfung bzw. $2^1/_2$ Monate nach der zweiten starke Liquorerkrankungen, dagegen nur fragliche Hodenerscheinungen auf.

Wir versuchen gegenwärtig Unterschiede zwischen den beiden Stämmen auch *serologisch* festzustellen. Da sich diese Versuche noch ganz im Anfangsstadium befinden, läßt sich hierüber *noch nichts Sicheres* sagen. Es scheint aber, daß *Sera alter Kolle-Tiere* die *Spirochäten in Hodenaufschwemmungen von solchen Tieren* schnell und stark *agglutinieren, während sie die Spirochäten des Mulzer-Stammes nicht beeinflussen.*

Versuche mit wechselseitiger Cutanreaktion sind noch nicht eindeutig genug, um irgendwie verwertet werden zu können.

Wir haben auch versucht, *Stammesunterschiede* zwischen diesen und einigen anderen Stämmen, die wir gegenwärtig noch besitzen, zu finden *durch Behandlung von kranken Tieren mit dergleichen kleinsten, eben noch wirksamen Neosalvarsandosen.* Auch diese Versuche haben, bis jetzt wenigstens, *noch nichts Sicheres* ergeben, doch schien es, als ob *das mit Mulzer-Virus geimpfte Kaninchen klinisch am schlechtesten von allen Tieren auf das Neosalvarsan reagierte*, während *bei dem Kolle-Kaninchen sowohl die Spirochäten wie die klinischen Erscheinungen am raschesten schwanden.* Dieses Tier, dessen Liquor bis zur Behandlung stets normal gewesen war, wurde 3 *Wochen nach dieser Behandlung* auch liquorkrank.

Wie ich soeben erwähnt habe, haben wir im Laufe des letzten Jahres auch eine *Anzahl neuer Stämme angelegt.* In 4 Fällen von Lues I. seronegative und in 8 Fällen von Lues II mit manifesten Erscheinungen, sowie einmal bei Lues congenita (mittels Verimpfung von Leberpreßsaft) gelangen uns positive Impfungen. — Von fast allen konnten wir auch Hodenpassagen erhalten; nur zwei davon haben wir aber gegenwärtig *bis zur VI. Passage fortgeführt.* Der eine Fall zeigte ein *ausgebreitetes varioliformes Syphilid und niemals Liquorveränderungen.* Der andere hatte Papeln an den Genitalien und im Munde, sowie Ikterus. Nur *bei einem einzigen Tiere* fanden sich einmal 7 Monate nach der Impfung *vorübergehend* 186 *Zellen.* Sämtliche anderen Kaninchen dieser beiden Passagen zeigten *stets normale Liquores.* Die Hodenerscheinungen waren im allgemeinen *mittelstark*; es bestand *wenig Neigung zu Primäraffektbildung.*

In einem Falle von maculo-papulösem Exanthem, das *sehr schlecht auf Hg- und Neosalvarsan* reagierte, sogar nach den ersten Einspritzungen *pustulös* wurde, konnten wir bisher 3 *Hodenpassagen* anlegen. Es entstanden hier stets mittelstarke diffuse Orchitiden, dagegen niemals Liquorerkrankungen.

Von den anderen Fällen läßt sich zur Zeit noch nichts Bestimmtes sagen. —

In dem soeben erschienenen Heft der Münchener med. Wochenschrift haben wir über die „*Wirkung ungenügender Salvarsanbehandlung bei experimenteller Kaninchensyphilis*" berichtet. Wir haben dort Versuche mitgeteilt, nach denen das *Kolle-Virus infolge Unterbehandlung eines damit geimpften Kaninchens neurotrop und virulenter geworden ist.*

Ich möchte hier nachtragen, daß wir 2 *Kaninchen mit Stückchen einer Ohrpapel* des intravenös geimpften Kaninchens, das zur Zeit übrigens ein Rezidiv in Form einer Variolitis superficialis hat, nach Art der Affenimpfung *in der Augenbrauengegend impften.* Beide Male entstanden hier teilweise *mächtige primäraffektähnliche Impfprodukte mit kleinen Papeln an den oberen Augenlidern* (Tarsitis luetica). Bei einem Tier, das auch *unter die Haut des Nasenrückens* geimpft worden war, fanden sich am Eingang des knöchernen Nasengerüstes zwei erbsengroße typische „*Nasentumoren*", die meines Wissens bei erwachsenen Kaninchen noch nicht gesehen worden sind. Dieses Tier zeigte auch *starke krankhafte Liquorbefunde.*

Wir haben ferner 2 Kaninchen mit Stückchen von dieser Papel *in die Hoden geimpft.*

Bei beiden Tieren traten im Laufe der Zeit stärkste syphilitische Hodenerkrankungen auf und bei beiden kam es später wiederum zur Ausbildung einer beiderseitigen Keratitis. Der *Liquor* war dagegen

bis jetzt *stets normal*. Dagegen fanden sich *bei einem Tier der II. Hodenpassage dieses salvarsanisierten Tieres* neben starken Hodenerscheinungen vor wenigen Tagen Zellvermehrung im Liquor.

Mit einigen Worten möchte ich nun noch auf die originäre Kaninchenspirochätose eingehen. Wir haben im Laufe der Zeit, besonders im Jahre 1921, wiederholt bei normalen Kaninchen Erscheinungen gefunden, die denen dieser Erkrankung entsprachen, wie Rötung und Schwellung insbesondere des Penis und der Vorhaut, papillomatöse Wucherungen und Excreszenzen, oberflächliche Erosionen und Ulcerationen dieser Gegend, sowie weiche ulcerierte und mit Borken bedeckte papelähnliche Gebilde am After und an der Schnauze. In allen diesen Produkten fanden sich außerordentlich lange und feine *Spirochäten vom Typus der Pallida*, die uns aber *viel lebhafter* wie diese erschienen und auch einen anderen Bewegungstypus, so mehr das bekannte aalartige Durchschlängeln der Refringens durch das Gesichtsfeld zeigten.

In einem Falle sahen wir diese Erkrankung *bei einem geimpften Kolle-Tier auftreten*, als die Hodenerscheinungen fast ganz abgeheilt waren. Wir setzten zu diesem Tiere ein normales Weibchen, dessen äußere Genitalien nach *Schereschewsky* mit scharfen Glascapillaren erodiert worden waren. Das Weibchen erkrankte in der Folgezeit, *desgleichen ein später noch zugesetzter normaler Bock*, dessen Genitalien ebenfalls wund gemacht worden waren. Das Weibchen wurde trächtig, *abortierte* aber in der Mitte der Trächtigkeit. Die Föten wurden leider ohne unser Wissen vom Diener weggeschafft.

Wir haben in einigen Fällen auch die Produkte der originären Kaninchenspirochätose *auf und unter die Scrotalhaut* sowie *in die Hoden normaler Kaninchen verimpft*. Nur in einem Falle kam es nach cutaner Impfung zu einer oberflächlichen, spirochätenhaltigen, nicht *völlig uncharakteristischen Erosion auf der Scrotalhaut* und, wahrscheinlich durch Kontaktinfektion, zu *papulösen Gebilden am Anus. Charakteristische, derb infiltrierte Primäraffekte oder Papeln oder irgendwelche spezifische Erkrankungen der Hoden oder der Hodenhüllen* sahen wir niemals! Auch Liquorerkrankungen fanden wir *nicht*; das durch Herrn Dr. *Neubürger* untersuchte *Gehirn und Rückenmark erwies sich histologisch stets als normal.*

Die *Verimpfung von Leber-Milz-Knochenmarkbrei* ergab in allen Fällen *keinerlei Befunde*, die denen der experimentellen Kaninchensyphilis auch nur annähernd glichen!

Auf Grund dieser unserer Beobachtungen sowie der zahlreichen diesbezüglichen Mitteilungen in der Literatur und vor allem auch der Abbildungen, die bekanntgeworden sind, glauben wir deshalb, daß es sich hier *nicht um eine originäre Kaninchensyphilis* handelt, sondern nur um eine *banale Spirochätose*.

Wir haben seit $1^1/_2$ Jahren keine derartige Erkrankung mehr bei unseren aus den verschiedensten Ställen stammenden Kaninchen gesehen. Wenn man nach derartigen Tieren stets fahndet und sie sofort beseitigt bzw. isoliert und wenn man sich *genau* an das besonders von *Uhlenhuth und mir aufgestellte klinische Bild der experimentellen Kaninchensyphilis hält*, insbesondere an die auch für Papeln so charakteristische knorpelartige Induration, so glauben wir, daß der Wert *des Kaninchens für die tierexperimentelle Syphilisforschung durch diese Krankheit in keiner Weise beeinträchtigt* wird. —

Diskussion.

Herr **Kyrle**-Wien fragt an, ob über das Schicksal des Kranken, von dem der Münchner Stamm gezüchtet wurde, etwas bekannt ist. Ob derselbe positiver Liquorträger war oder etwa geworden ist, und verweist auf die Bedeutung, die solchen Nachforschungen zur Klärung des ganzen Problems zukommen muß.

Herr **Gennerich**-Kiel. Die soeben berichteten Beobachtungen *Mulzers* über das verschiedene Verhalten einzelner Spirochätenstämme hinsichtlich der Erzeugung meningealer Entzündungen entsprechen durchaus den bei der menschlichen Syphilis vorliegenden Erfahrungen, über die auf Grund langjähriger Studien an einem aus allen Weltteilen stammenden Krankenmateriale in meinem Buche über die Syphilis des Zentralnervensystems ausführlich berichtet worden ist. Diese Erfahrungen wurden ergänzt durch eigene Beobachtungen in Westafrika, wo ich 1 Jahr lang besonders in Kamerun. Südwest und Portug.-Angola genügend Syphilis gesehen und behandelt habe, um die Eigenart des exotischen Virus und die Einflüsse des tropischen Milieus auf exotische und europäische Infektionen kennenzulernen. Ein direkt neurotropes Virus, d. h. Spirochäten mit einer größeren Affinität zum Zentralnervensystem, gibt es nicht. Die Verlaufseigentümlichkeiten der verschiedenen Infektionen erklären sich vielmehr einmal durch die biologische Wechselwirkung zwischen Virus und Allergie des betroffenen Organismus und zum anderen durch die anatomisch-physiologische Anlage des Zentralnervensystems in einem mit Liquor versehenen Sack, wodurch die meningeale Oberfläche, wie der Liquor selbst dem Blutkreislauf entlegener sind als andere Körperregionen.

Ein exotisches oder nicht durch Therapie abgeschwächtes Virus mobilisiert im menschlichen Organismus eine sehr kräftige und frühzeitige allergische Reaktion, wodurch nicht nur das Gesamtmaß der Allgemeindurchseuchung erheblich beschränkt bleibt, sondern auch die immer zuletzt erst eintretende meningeale Durchseuchung sehr gering ausfällt oder sogar unterbleibt. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist die Syphilis maligna oder auch tertiaria praecox, die neben negativer SR. zumeist einen normalen Liquor aufweist.

Ein vielfach behandeltes und dadurch schon in den Vorwirten abgeschwächtes Virus ist für den menschlichen Organismus weit ungiftiger. Er kann hiervon ein ganz erhebliches Quantum vertragen, bis er seine Abwehrreaktion entfaltet und damit die weitere Zunahme und Ausbreitung der Erreger hemmt. Bei langdauernder Allgemeindurchseuchung, deren Abschluß oftmals gar nicht zum deutlichen Ausdruck gelangt (das Eruptionsstadium bleibt überhaupt aus), sind nun die Aussichten für eine ausgiebige Anlage der meningealen Infektion sehr günstig. Solche Fälle sind im 1. Infektionsjahr serologisch ungemein hartnäckig, gleich-

gültig ob Secundaria ganz ausgeblieben oder doch noch eingetreten sind, und zeigen mehr oder weniger starke Liquorveränderungen. Wenn auch das Maß der eingetretenen meningealen Infektion durchaus der hochgradigen Durchseuchung des übrigen Organismus entspricht oder nahe kommt, so ist doch der Eintritt einer ausgiebigen meningealen Infektion (wie sie durch die Liquorveränderungen in den frischen Stadien zum Ausdruck gelangt), von sehr schwerwiegender Bedeutung, weil die Beseitigung der Erreger aus dieser Lokalisation für Therapie und spätere Allergiesteigerungen sehr schwierig ist, und weil der Fortbestand der meningealen Infektion bei der meist unveränderten Anergie des Organismus zur Metalues disponiert. In welcher Weise die lokale Anergie an den meningealen Herden zur Liquordiffusion führt und damit den metaluetischen Prozeß in Fluß bringt, ist an anderen Stellen ausführlich von mir behandelt worden. Jedenfalls ist es lediglich die Abschwächung des Virus und die dementsprechende Allergieschwäche des Organismus, die zu einer sehr langdauernden und hochgradigen Allgemeindurchseuchung und damit auch zu einer ausgiebigen Anlage der meningealen Infektion hinführen.

Auch einen künstlichen, d. h. durch die spezifische Therapie bewirkten Neurotropismus können wir nicht gelten lassen. Es ist zwar ganz interessant, daß die *Plaut*- und *Mulzer*schen Tierversuche heute das bestätigen, was wir bereits vor 11 Jahren von den Einflüssen der spezifischen Therapie auf die Biologie des Syphilisvirus behauptet haben; aber zum mindesten ist der Ausdruck Neurotropismus auch hier schlecht gewählt. Es ist wohl zweckmäßiger bei den durch ungenügende Salvarsanbehandlung — mögen wir das unzulängliche Behandlungsmaß nun als Unterbehandlung oder Anbehandlung bezeichnen — entstandenen Entzündungen den von uns gewählten Ausdruck „Provokation“ der meningealen Infektion bestehen zu lassen. Er kennzeichnet am besten die durch die Unterbehandlung der frischen Infektion entstandene biologische Sachlage. Jede Einschränkung der Allgemeindurchseuchung beantwortet das noch erhaltene Virus mit Neuexpansion und Rückfallbildung. Diese geht natürlich in erster Linie und zunächst von den am wenigsten geschädigten Herden aus, zu denen aus bekannten Gründen ganz besonders die meningeale Infektion gehört. Daß die unzulängliche Therapie außerdem noch zu einer Virulenzschädigung, zu einer entsprechenden Allergieschwäche und damit zu einer metaluetischen Disposition führt, wurde bereits vorhin erwähnt.

Herr **Frühwald**-Chemnitz ist der Ansicht, daß es für das Zustandekommen von Liquorveränderungen bei syphilitischen Kaninchen wesentlich ist, daß die Tiere mit Passagestämmen geimpft sind. Bei etwa 100 Liquoruntersuchungen an Tieren, die mit Virus vom Menschen geimpft waren, hat er nur vereinzelt geringe Zellvermehrung gefunden.

Herr **Mulzer**-München: **Schlußwort.**

Allgemeinsyphilitische Erscheinungen haben wir bei unseren unbehandelten Kolletieren nur außerordentlich selten beobachtet. Rassenunterschiede spielten keine Rolle. Woher das Mulzer-Virus stammt, wissen wir leider nicht, da es uns unmöglich war, den Spender — einen Soldaten aus der Revolutionszeit — wieder ausfindig zu machen. Daß die Liquorveränderungen nicht erst in höheren Passagen auftreten, zeigen verschiedene krankhafte Punktate, die wir bei anderen Stämmen schon in der ersten Passage erhielten.

---

47. Herr **Plaut**-München: **A. Liquorentnahme und Liquoruntersuchung bei syphilitischen Kaninchen.**

Da es beim Kaninchen nicht möglich ist, durch Punktion im Bereich der Wirbelsäule Liquor zu gewinnen, hat *Plaut* eine suboccipitale Punktionstechnik durch die unverletzte Haut hindurch ausgearbeitet. Man dringt mit der Nadel zwischen Occiput und Atlas ein. Eine Reihe von Handgriffen muß beobachtet werden, um regelmäßig zum Ziel zu kommen. Die relativ geringe Liquormenge verlangt die Anwendung von Mikromethoden. Zu den schon früher von *Plaut* angegebenen Mikromethoden wurde neuerdings eine weitere Bestimmung des Gesamteiweißes mit Sulfosalicylsäure (Verbrauch 1 Tropfen), sowie die Normomastixreaktion nach *Kafka* (Verbrauch 4 Tropfen, wenn die Reihe mit der Verdünnung 1 : 1 beginnt) gefügt. Die Punktion gestattet beliebig häufige Wiederholungen. Es wurden bereits ungefähr 3000 Punktionen gemacht, bei einzelnen Tieren über 20 Punktionen. Dadurch ist eine systematische Erforschung des Problems möglich geworden. Durch Punktionen, die man von der Impfung ab in kurzen Abständen vornimmt, kann man ermitteln, ob überhaupt das Nervensystem erkrankt, wann dies der Fall ist, wie lange die Liquorveränderungen dauern, ob sie sich spontan zurückbilden, ob sie der Therapie und insbesondere welcher Art der Behandlung zugänglich sind. So kann man über Jahre hin die Kaninchen in Beobachtung und unter Liquorkontrolle halten.

B. Experimentelle Syphilis des Nervensystems.

Es ließen sich bei syphilitischen Kaninchen Liquorveränderungen in Form von Pleocytose, Eiweißvermehrung, positiver Gold- und Mastixreaktion auffinden. Während die Mehrzahl der untersuchten Spirochätenstämme in den ersten Monaten nach der Infektion nicht zu Liquorveränderungen führte, machte ein von *Mulzer* angelegter Stamm die große Mehrzahl der Tiere in den ersten Monaten nach der Infektion liquorkrank. Es wurden transitorische, rezidivierende und chronische Liquorveränderungen beobachtet. Die histologische Untersuchung ergab eine mit der menschlichen syphilitischen Meningo-Encephalitis bzw. Myelitis weitgehend übereinstimmende Erkrankung des Gehirns und Rückenmarks bei den Kaninchen, die bei allen mit dem sogenannten Mulzer-Stamm geimpften Tieren in ganz übereinstimmender Weise wiederkehrte. (*Neubürger.*) (Demonstration von Stammtafeln über eine längere Reihe von Passagen von a) einem nicht neurotropen Stamm — alter Truffi-Stamm aus dem Kolleschen Institut — und b) von dem neurotropen Mulzer-Stamm.) Der Mulzer-Stamm wird als eine biologische Variante der Pallida mit ausgesprochen frühneurotropen Eigenschaften bezeichnet, die sich der Individualität des infizierten Organismus gegenüber durchzusetzen vermag. Auf die

Möglichkeit wird hingewiesen, daß auch beim Menschen Spirochätenstämme mit verschiedener Avidität zum Nervensystem eine Rolle spielen können. Vielleicht erklären sich die auffälligen Unterschiede der Befunde bei verschiedenen Untersuchern hinsichtlich der Häufigkeit von Liquorerkrankungen bei der menschlichen Frühsyphilis — die positiven Resultate schwanken zwischen 8% und 100% — aus einem Überwiegen oder Zurücktreten neurotroper Stämme. Auch durch Überimpfung von Paralytiker-Hirnrinde in die Hoden ließen sich Liquorerkrankungen erzeugen. Als Grundlage dieser Liquorveränderungen wurde eine Erkrankung des Nervensystems ermittelt, die in vielem an die menschliche Paralyse erinnert. Durch intratestinale und subdurale Überimpfung des Nervensystems der erkrankten Kaninchen auf gesunde Kaninchen ließ sich die Erkrankung mit großer Regelmäßigkeit immer wieder hervorrufen. Es werden Stammtafeln solcher Paralyse-Kaninchen-Passagen demonstriert, die zeigen, daß die Fortimpfung bereits über 5 Passagen gelungen ist. Impfung mit Leber, Milz und Knochenmark von Paralyse-Kaninchen führte zu den gleichen Prozessen. Nie traten bei den „Paralyse-Kaninchen," äußere Zeichen der Syphilis auf. Ohne die Liquoruntersuchung wäre die gelungene Infektion dieser Tiere völlig verhüllt geblieben.

Ausdrücklich wird betont, daß die Ergebnisse nur mit großer Vorsicht auf die menschliche Pathologie des Nervensystems übertragen werden dürfen.

Diskussion.

Herr **Kolle**-Frankfurt. Die Methode, die Herr *Plaut* angewendet hat, scheint mir in jeder Beziehung wichtig für die weitere Erforschung der Syphilisinfektion, namentlich des Nervensystems. Ob es sich bei den von Herrn *Plaut* mitgeteilten Befunden um eine Gesetzmäßigkeit handelt, das dürfte erst durch weitere Untersuchungen mit anderen Pallidastämmen am Kaninchen möglich sein. Es müßte eine ganze Anzahl von Pallidastämmen, die teils aus dem Nervensystem, teils aus Hautveränderungen bei sekundärer Syphilis gewonnen sind, darauf hin untersucht werden, wie weit sie im gegebenen Falle sich vorwiegend im Nervensystem ansiedeln. Als Erklärung für die Ansiedlung dieser Stämme im Nervensystem, die so relativ geringe Veränderungen an der Impfstelle setzen, könnte dahin gesucht werden, daß die geringe Spirochätenvermehrung an der Impfstelle und in den in der Nähe gelegenen Drüsen, vielleicht auch in den anderen inneren Organen, die Resistenz bzw. „Infektionsimmunität" des Nervensystems herabsetzt. Ich möchte übrigens noch hinzufügen, daß ich eine Anzahl Tiere, die mit dem Frankfurter Stamm infiziert waren, in bezug auf die Veränderungen am Gehirn untersucht habe. Aber ich konnte in diesen Fällen doch bei sämtlichen Tieren Veränderungen an der Pia mater des Gehirns nachweisen, die sich durch mehr oder minder starke kleinzellige Infektionen erkennen ließen. Mit der sehr gut durchgearbeiteten Technik der Liquoruntersuchung des Kaninchens, wie sie *Plaut* vornimmt, wird es auf diese Weise aber gelingen, zu erkennen, ob hier Gesetzmäßigkeiten vorliegen und ob es ein vorwiegend neurotropes Virus gibt, wie es von *Levaditi* zuerst behauptet ist

Herr **Buschke**-Berlin. Was zunächst die Immunität betrifft, so kann ich Herrn *Jadassohn* nicht beipflichten, daß dieselbe bei Kaninchen so bestimmt und exakt verläuft, daß man sie für Immunitätsstudien der Lues benutzen kann. Ich habe das gegenüber der Arbeit von *Frei* in der Klinischen Wochenschrift, die derselbe mir freundlichst zur Einsicht zur Verfügung gestellt hat, schon betont und darauf hingewiesen, daß selbst in den umfassenden Versuchen der englischen Autoren, die *Frei* zitiert, erwähnt wird, daß diese Tiere, auch wenn sie noch krank und nicht mit Salvarsan behandelt sind, einer Neuimpfung zugänglich sein können. Aus diesem Grunde sind besonders in kleineren Versuchsreihen zur Prüfung der Superinfektion bei Kaninchensyphilis, sei es, daß man zur Behandlung Salvarsan oder Quecksilber verwendet, die Fehlerquellen zu groß, um Schlüsse daraus ziehen zu können. Ich muß deshalb auf das, was ich in meinem Vortrag erwähnt habe, nochmals hinweisen, daß wir aus diesem Grunde zu Recurrens mit ihren typischen Immunitätsphänomenen gegriffen haben; und wir verweisen auf die mit *Fischer* zusammen angestellten Versuche an Affen, deren Fortführung ich ebenfalls in der Klinischen Wochenschrift empfohlen habe, wenn man nicht den Weg einschlägt, auf den ich mit *Kroó* ebenfalls zusammen hingewiesen habe, bei Paralytikern nach Salvarsanbehandlung Superinfektionsversuche anzustellen.

Was die Bemerkung von Herrn *Plaut* betrifft bezüglich der *Steiner*schen Arbeit, so glaube ich daß wir dieselbe in unseren Mitteilungen erwähnt haben. Im übrigen aber hat *Steiner* nur die interessante Tatsache gefunden, daß bei Paralytikern, die er mit Recurrensimpfungen behandelte, sich Recurrensspirochäten und zwar zu einer Zeit, wo man die Betreffenden von Recurrens für geheilt hielt, noch im Liquor cerebrospinalis fanden. Damit ist aber noch nicht der Beweis geliefert, den wir durch unsere Versuche erbracht haben, daß die Recurrensspirochäten im Gegensatz zu jener früheren Auffassung in das Parenchym des Gehirns eindringen und sich dort in einer Lagerung finden, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit der Lagerung bei der menschlichen Paralyse haben. Die Mitteilung von Herrn *Stühmer* begrüße ich insofern, als sie für die Trypanosomen eine ausgezeichnete Bestätigung der Befunde darstellen, die wir bei Recurrens durch unsere Gehirnimpfungen erzielt haben. Herr *Kolle* bezweifelt, daß wir mit der Salvarsanbehandlung unsere Tiere geheilt haben. Darin hat er auch vollkommen recht. Wir haben ja gerade eben festgestellt, daß durch unsere Behandlung die Tiere zum großen Teil zwar klinisch und hämatologisch geheilt erschienen und doch in ca. 70% noch infektiöses Material im Gehirn enthielten. Es wäre sehr erwünscht, wenn Herr *Kolle* diese Befunde für Beurteilung der Heildosis des Salvarsans in seinem Institut mit heranziehen würde, weil hierdurch möglicherweise eine Modifikation seiner bisherigen Auffassung über die Heilkraft des Salvarsans nach dieser Richtung hin resultieren würde.

Was die Bemerkung von Herrn *Sack* betrifft bezüglich der Hyperämisierung des Gehirns durch Coffein, um auf diese Weise mehr Salvarsan in das Zentralnervensystem zu bringen, so möchte ich diese Versuche nicht ganz ablehnen, aber ich möchte doch gleich bemerken, daß zwischen dem Transport des Mittels in das Blutgefäßsystem und seinem Eindringen in das Nervenparenchym, was zur Heilung doch anscheinend erforderlich ist, doch ein ziemlich großer Abstand vorhanden ist.

Dem Vorschlag von Herrn *Schumacher*, die Leukobase des Methylenblau zu verwenden, werden wir nähertreten, wenngleich ich ausdrücklich noch einmal hervorheben möchte, daß diese unsere Farbstoffkombinationsversuche erst ganz im Anfang sich befinden und wir noch nicht sagen können, ob die ersten positiven Befunde durch weitere bestätigt werden. Schließlich erscheint mir von großer Wichtigkeit, die wohl von den meisten überhörte Diskussionsbemerkung von

Herrn *Rocha da Lima*, daß auch in den die Recurrens übertragenden Läusen die Spirochäten sich in den Ganglien finden. Es ist das ein neuer Beweis für die von uns festgestellte Neurotropie dieses Mikroorganismus.

---

48. Herr **Neubürger**-München: **a) Histologische Befunde bei experimenteller Syphilis, insbesondere des Nervensystems. b) Histologische Demonstrationen der experimentellen Kaninchensyphilis.**

Vortragender berichtet im Anschluß an die Vorträge von *Mulzer* und *Plaut* über einige Befunde, die er, zum Teil in Gemeinschaft mit *Terplan* (Prag), am syphilitischen Tiermaterial der genannten Autoren erheben konnte. Er bespricht die zur Verwendung gelangten Virusarten (vgl. die Vorträge von *Mulzer* und *Plaut*) und legt folgende Hauptpunkte bezüglich ihrer Wirkungsweise fest. Das „Kolle-Virus" läßt nur höchst selten Veränderungen am Zentralnervensystem erkennen, während es die inneren Organe häufig schädigt, die Nieren aber wiederum meist intakt läßt. Eine Ausnahme scheinen die Tiere zu bilden, die mit Hodenpreßsaft von Kaninchen geimpft sind, welche eine ungenügende Behandlung mit Salvarsan erfahren haben. Bei den beiden untersuchten Tieren dieser Kategorie fanden sich infiltrative Prozesse im Gehirn. Der „Mulzer-Stamm" bewirkt so gut wie stets eine Erkrankung des Zentralnervensystems und schädigt auch häufig die Nieren. Die gleichen Angriffspunkte der Krankheit ergeben sich auch bei den „Paralyse-Kaninchen". Morphologisch finden sich jedoch hier erhebliche Unterschiede, die Vortr. an Hand von Diapositiven erläutert. Die Mulzer-Kaninchen haben fast stets reichlich plasmocytäre Gefäßinfiltrate im subcorticalen Mark und in den Stammganglien, die Hirnrinde bleibt häufig frei; bei den „Paralyse-Kaninchen" findet man meist Infiltrationen der Pia mit Rundzellen und in der Rinde eigenartige miliare Granulome und encephalitische Herde, die vielfach an menschliche Paralyse erinnern. Nieren- und Leberveränderungen sind bei den verschiedenen Virusarten gleich. In den Nieren erscheinen interstitielle, lymphocytäre Zellanhäufungen charakteristisch, in der Leber Granulome, die den im Hirn besprochenen ähneln und in ihrer Struktur Verwandtschaft zu menschlichen miliaren Gummen aufweisen.

(Ausführliche Publikation über die zentralen Veränderungen insbesondere bei Paralyse-Kaninchen in der Zeitschr. f. d. gesamte Neurol. u. Psychiatrie Bd. 84; eine Arbeit über die Veränderungen an inneren Organen — in Gemeinschaft mit *Terplan* [Prag] — soll in Virchows Archiv erscheinen.)

Diskussion.

Herr **A. Sack**-Heidelberg. Wenn es neurotrope Spirochätenstämme gibt, die besonders starke Affinität zum Zentralnervensystem haben, so muß man angesichts der schweren Zugänglichkeit der Meningen und des Zentralnervensystems für Salvarsan nach Mitteln und Wegen suchen, um die Sperrungen dort zu überwinden. Da mache ich aufmerksam auf den seinerzeit von *Waldemar Sack* gemachten therapeutischen Vorschlag. Er hat ein Pharmakon zur Vorbehandlung bei jeweiliger Salvarsaninjektion in Vorschlag gebracht, daß 1. den Pfortaderkreislauf durch Verengung der Gefäße des Splanchnicusgebiets stark einengt und 2. die Cerebralgefäße stark erweitert. Dieses Pharmakon ist das Coffein. Es wäre interessant, Coffein nicht allein klinisch, sondern auch experimentell an Tieren zu erproben.

---

49. Herr **E. Hoffmann** und Herr **Zurhelle**-Bonn: **Zum klinischen und histologischen Bilde der syphilitischen Impfkeratitis (des primären Hornhautsyphiloms) beim Kaninchen**[1]**).**

---

50. Herr **Stühmer**-Freiburg: **Studien über Primäraffektbildung beim Trypanosomen-Kaninchen. (Primärkomplex, Infection d'embleé, relativer Schutz des Erregers im Primäraffekt.)**

Frühere Untersuchungen an der „Modellinfektion" der Trypanosomiasis des Kaninchens hatten gezeigt, wie exakt sich beim Nagana-Kaninchen die Entwicklung eines typischen Primäraffektes mit starkem lokalem Ödem, mit Drüsenschwellung und Blutinfektion verfolgen ließ. Es war weiterhin klargestellt, wie der Übergang von der primären Krankheitsperiode zur sekundären scharf abgegrenzt wird durch das Auftreten eines serumfesten Rezidivstammes. In Kurvenform ließen sich ferner die Verhältnisse der Superinfektion, der allmählich bis zur Generalisation zunehmenden Anergie und schließlich als Grundursache der Anergie das Auftreten von Antikörpern im Blutserum aufzeichnen. (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 24, H. 4, Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 132, 329, D. m. Wochenschr. 1921, Nr. 5, 6, 7.)

Ich hatte bereits früher darauf hingewiesen, wie diese bei der Trypanosomiasis des Kaninchens gewonnenen Tatsachen in so wesentlichen Punkten mit den bereits bei der Syphilis bekannten Tatsachen übereinstimmen, daß ein Analogieschluß auf ähnliche Vorgänge bei der menschlichen Syphilis zum mindesten als fruchtbare Arbeitshypothese berechtigt erscheint.

Heute möchte ich über weitere Versuche berichten, welche sich mit der Rolle beschäftigen, die der Primäraffekt im biologischen Ablauf

[1]) Der ausführliche Vortrag ist inzwischen in der Klin. Wochenschrift 1923, Nr. 41 erschienen, die Untersuchungen selbst mit Protokollen werden später veröffentlicht werden.

der Gesamterkrankung spielt. Es kann gar keinem Zweifel unterliegen, daß bei dem Problem des Primäraffektes der Anfang gemacht werden muß, wenn wir überhaupt hoffen wollen, durch klare Erkenntnis der biologischen Zusammenhänge Licht in das Dunkel des Geschehens im syphilitisch erkrankten Körper bringen zu wollen. Im Anfang der Erkrankung liegen die Dinge wahrscheinlich noch relativ einfach, während später das Durcheinanderspielen verschiedener gleichzeitig laufender Vorgänge den Einblick ungeheuer erschweren wird.

Zunächst beschäftigte mich die Frage: *Ist die Bildung eines Primäraffektes überhaupt notwendig, um der Erkrankung ihren bestimmten Charakter mit der Abgrenzung einer primären und sekundären Krankheitsperiode zu geben?* Eine Infektionsart, welche die Primäraffektbildung umgeht, ist z. B. die intravenöse, wie ich sie bei meinen ersten Trypanosomenversuchen übte. Es ließ sich dabei ein gesetzmäßiger Ablauf der Infektion feststellen: Am Tage nach der Infektion reichlich Erreger im Blute, die nach einem weiteren Tage verschwinden, am 6. oder 7. Tage auch durch Mäuseimpfung nicht mehr nachweisbar sind und dann nach einigen Tagen wiederum reichlich Erreger, welche nun in wechselnden Mengen dauernd mikroskopisch und durch Impfung nachweisbar bleiben und sehr bald zu den von mir als sekundäre Krankheitserscheinungen aufgefaßten allbekannten Schwellungen der Ohrmuscheln, des Genitales, der Nase usw. führen. Herr Prof. *Spiethoff*, welcher diese Versuche mit dem gleichen Stamm nachprüfte, schrieb mir, daß er diese reichlichen Erreger nicht mehr bei seinen Tieren hätte nachweisen können. Die Vermutung, daß sich der Stamm, welchen mir Herr Geheimrat *Kolle* in dankenswertester Weise zur Verfügung stellte, geändert haben könnte, bestätigte sich. Ich habe bei meinen letzten Versuchen ebenfalls so reichlich Erreger im Blute nicht mehr feststellen können wie früher, wo am Tage nach der Infektion im Gesichtsfeld (Zeiß DD Komp. Ok. 6) 5—10 Erreger sich fanden. Wenn ich jetzt jedoch mit Kreuztisch nachsuchte, so fand sich in etwa 4 bis 5 Gesichtsfeldern je ein Erreger an den fraglichen Tagen. Wesentlich ist, daß sich der biologische Charakter der zwei Erregertypen gegen früher nicht geändert hat. Wie früher, konnte ich auch jetzt noch bei intravenöser Infektion den Stamm, welcher nach dem erregerfreien Intervall aus dem Kaninchen gezüchtet wurde, gegenüber dem Ausgangsstamm, der am 2. Tage im Blute vorhanden war, als serumfest nachweisen.

Bei der geschilderten intravenösen Infektion haben wir also eine Infektion ohne Primäraffekt vor uns, die sich grundsätzlich nicht von der Infektion mit Primäraffekt unterscheidet. Hier wie dort war die scharfe Abgrenzung der primären von der sekundären Krankheitsperiode durch den Nachweis des serumfesten Rezidivstammes leicht vorzunehmen.

Praktisch erscheint mir von Wichtigkeit, daß diese Übereinstimmung auch *therapeutisch* besteht. Früher konnte ich in Sterilisationsversuchen nachweisen, daß es für die Sterilisierbarkeit des Tieres belanglos ist, ob nur der lokale Primäraffekt vorhanden ist oder ob bereits die regionären Drüsen befallen sind und, wie das meist der Fall ist, auch schon Erreger im Blute nachweisbar sind. Die Erreger sowohl im Primäraffekt wie auch in den Drüsen und im Blute zeigen die biologischen Eigenschaften des Ausgangsstammes, sie fallen der allmählich ansteigenden Antikörperentwicklung zum Opfer. Nur einige wenige bilden sich zum serumfesten Rezidivstamm um. *Sterilisationsversuche wiesen aus, daß alle Kategorien von primärerkrankten Tieren* (*nur mit Primäraffekt, mit Primäraffekt und Drüsen, mit Primäraffekt, Drüsen und metastasierten Erregern im Blute*) *die gleiche Dosis sterilisans haben*. nämlich 0,005 Salv. alk. pr. kg. Eine Änderung tritt erst auf, wenn der serumfeste Rezidivstamm mit den Körpergeweben in Reaktion getreten ist, sich also die sekundären Hauterscheinungen ausgebildet haben. Dann steigt die zur Sterilisierung notwendige Dosis auf das 6fache an, nämlich auf 0,03 pr. kg.

Ich kann diesen Untersuchungen hinzufügen, daß auch das *intravenös* infizierte Tier *ohne Primäraffekt* sich in den Tagen, welche der primären Krankheitsperiode zugerechnet werden müssen, verhält wie ein Tier nur mit Primäraffekt. Kaninchen 112 und 108 wurden intravenös mittelstark infiziert, nach 24 Stunden mit Salvarsan 0,005 pr. kg als Salvarsannatrium intravenös behandelt und nach 10 Tagen durch Organverimpfung die Sterilisation festgestellt. *Für die Heilbarkeit eines Krankheitsfalles ist es belanglos, ob sich eine Primäraffekt ausbildete, ob bereits die Drüsen sich an dem lokalen Krankheitsvorgang beteiligten, ob bereits Erreger in die Blutbahn übertraten, oder ob die Infektion von vornherein unter Umgehung der lokalen Eintrittspforten direkt in die Blutbahn erfolgte.*

Primäraffekt, Drüsenschwellung und Blutinfektion der primären Krankheitsperiode sind gleichgeordnete Symptome des gleichen Vorganges, sie bilden zusammen eine biologische Einheit, die ich nach dem Vorgang von Ranke bei der Tuberkulose vorschlage als Primärkomplex zu bezeichnen.

Ich glaube, daß durch Übertragung solcher Betrachtungsweise auf die Syphilis des Menschen, wenn auch zunächst nur als Arbeitshypothese, sowohl praktisch therapeutisch wie vor allem didaktisch außerordentlich viel gewonnen wäre. Das ganze Problem der Ausbreitung der Erkrankung in der Primärperiode über den Primäraffekt hinaus, das dem Studenten und, wie ich glaube, auch manchem Arzt so große Schwierigkeiten bereitet, wird dadurch sehr viel klarer. Es würde dann niemand mehr große Erörterungen daran knüpfen, wie es erst vor

kurzem von französischer Seite wieder geschah, daß gelegentlich einmal der Primäraffekt zu fehlen scheint und nur die Drüsenschwellung als Primäraffekt nachweisbar ist. *Delbanco* u. a. haben ja schon früher die indolenten Bubonen als zum Primäraffekt gehörig bezeichnet.

Das ganze Problem der *Syphilis d'emblée* wird dadurch ebenfalls in ein anderes Licht gerückt. Ich bin überzeugt, daß wir in der intravenösen Infektion die Infektion d'emblée vor uns haben. Nach meinen experimentellen Feststellungen bei der Kaninchen-Trypanosomiasis kann sie auf zwei Arten zustande kommen, nämlich

1. durch sehr starke subcutane Infektion,
2. durch intravenöse Infektion.

Schon *Stargardt* berichtete, daß ihm die Erzeugung von Trypanosomiasis-Schankern nur gelang, wenn er von einem bestimmten Trypanosomiasis-Stamm eine *schwache* lokale Infektion setzte. Bei starker Infektion mit dem gleichen Stamm kam es sofort zur Allgemeininfektion. Mit einem anderen Trypanosomiasis-Stamm konnte er überhaupt keine Schanker am Auge erzeugen, offenbar wegen der größeren Virulenz des Stammes, der immer zur Allgemeininfektion führte.

Auch mit dem von mir verwendeten Stamm *Prowazek* konnte ich bei sehr starker lokaler Infektion eine Allgemeininfektion ohne Primäraffektbildung erzielen.

Ich glaube, daß für die Syphilis eine so massive Infektion kaum jemals wird angenommen werden können, daß deshalb die Primäraffektbildung ausbleibt. Vielmehr ist zu vermuten, *daß es sich tatsächlich bei der Syphilis d'emblée um eine direkte Einbringung der Erreger in die Blutbahn handelt.*

Praktisch therapeutisch könnte nach dem oben Mitgeteilten die Syphilis d'emblée keine Sonderstellung beanspruchen, jedenfalls nicht in der primären Krankheitsperiode. Weitere Untersuchungen müßten aufklären, ob das Fehlen des Primäraffektes irgendwelchen Einfluß auf den weiteren biologischen Ablauf einer Erkrankung hat.

Ich erhoffte weiter von dem Studium des *Verhältnisses zwischen lokaler und intravenöser Infektion* Aufschlüsse über die Vorgänge, welche der Primäraffektbildung zugrunde liegen könnten. Das bequeme Material der Trypanosomiasis des Kaninchens ließ solche Untersuchungen leicht zu.

Der lokalen schwachen Infektion wurde intravenöse Infektion vorausgeschickt, andererseits gleichzeitige intravenöse und lokale Infektion vorgenommen und schließlich auch der lokalen Infektion noch die intravenöse nachgeschickt, um die Beeinflussung des in der Entwicklung begriffenen Primäraffekts zu studieren. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle 1.

Einfluß intravenöser Infektion auf die Primäraffektbildung.

K. No.	4	3	2	1	Lokale Infektion	1	2	3	4	P. A.
101	↓									—
104		↓								—
73			↓							—
79				↓						—
100					↓					—
99						↓				++++
94							↓			++++
96								↓		++++
91									↓	++++
92						▼				++
95							▼			++
93								▼		+
47									▼	++++

▼ Lokale Infektion subcutan Scrotum beiderseits.
↓ Intravenöse Infektion 1, 2, 3, 4 Tage vor und nach der lokalen Infektion.

Also *vorausgeschickte intravenöse Infektion verhindert die Primäraffektbildung* (K. 101, 104, 73, 79). *Auch bei gleichzeitiger intravenöser und subcutaner Infektion entwickelt sich kein Primäraffekt* (K. 100), vergehen aber zwischen lokaler und intravenöser Infektion 24 Stunden, so kommt der Primäraffekt voll zur Entwicklung in einer Stärke wie beim ausschließlich cutan infizierten Tier (K. 99, 94, 96, 91). Nur wenn sehr massive intravenöse Nachinfektion erfolgt (es wurde den Tieren das Blut einer ganz stark positiven Ratte intravenös gespritzt), wurde die Primäraffektbildung etwas in der Entwicklung gestört (92, 95, 93, 47).

Diese Ergebnisse sind in mancher Beziehung bemerkenswert. Der Anreiz zur lokalen Primäraffektbildung wird danach nicht gegeben, wenn am Tage vorher gleichzeitig eine mäßige intravenöse Infektion mit Erregern stattfindet. Es ergeben sich sofort außerordentlich zahlreiche Fragen bezüglich des Ortes dieses Anreizes zur Primäraffektbildung, von welchen Erregern der Anreiz ausgeht, wo er angreift usw. Alles Fragen, die vorderhand noch offenbleiben mußten, weil zu ihrer Beantwortung größere Tierreihen gehören, die uns zur Zeit versagt sind. Ich hoffe aber, wenigstens schrittweise weiter in dieses unbekannte Gebiet vordringen zu können.

Über eine kurze Versuchsreihe möchte ich noch berichten. Sie ist zwar noch nicht in allen Teilen abgeschlossen, hat aber doch schon zu einigen vielleicht auch praktisch wesentlichen Feststellungen ge-

führt. Die *Frage nach der biologischen Bedeutung des Primäraffekts im Verlaufe der Erkrankung war Gegenstand* dieser Untersuchungen, wissen wir doch bis heute über die Vorgänge im Primäraffekt bei der Syphilis noch recht wenig. Der zuweilen geäußerte Gedanke, es könnte sich bei der Primäraffektbildung um den Ausdruck einer gewissen allergischen Reaktion, einer Art Gewebsanaphylaxie, handeln, scheint mir durch die Modellinfektion der Trypanosomiasis einigermaßen unwahrscheinlich gemacht worden zu sein. Solche Gedankengänge kamen wohl dadurch zustande, daß zwischen Infektion und ersten Erscheinungen des Primäraffekts ungefähr ein Zeitraum liegt, wie wir ihn gewöhnlich bis zur Ausbildung von Überempfindlichkeitserscheinungen ablaufen sehen. Das ist nun bei der Trypanosomiasis anders, insofern hier fast die gleichen klinischen Erscheinungen, von denen ich immer wieder das um den lokalen Krankheitsherd herum auftretende starke Ödem in den Vordergrund stellen muß, in 3—5 Tagen ablaufen, ein Zeitraum, der zur Ausbildung einer Anaphylaxie oder Allergie im allgemeinen nicht ausreichen dürfte. Auch lokale Antikörperbildung ist nicht als Ursache der Gewebsreaktion anzusehen, wie aus den folgenden Untersuchungen hervorgeht.

Mich interessierte zunächst die Erregerverteilung im Primäraffekt. Bei schwacher Vergrößerung zunächst stellt sich der Trypanosomenschanker dar als ein Prozeß, der unter der Epidermis sich abspielt, dort zu starker zelliger Infiltration und zum Teil zu Blutaustritten ins Gewebe führt. Das Infiltrat, welches eine Mächtigkeit von etwa 1 bis $1^1/_2$ mm besitzt, ist durchsetzt von zahlreichen erweiterten Lymphbahnen, die zum Teil größere Hohlräume bilden, offenbar infolge von Stauung des Inhalts infolge erschwerten Abflusses. Unter dieser stark infiltrierten Gewebsschicht, welche im wesentlichen dem *Ehrmann*schen „Sklerosenmassiv" des syphilitischen Primäraffektes entspricht, sieht man nun eine etwa 4—5 mal so mächtige Schicht aufs äußerste ödematös aufgelockerten Gewebes, das, nach spärlichen fädigen Gerinnseln zu schließen, mit einer Flüssigkeit gefüllt ist. Der zellige Anteil tritt in dieser ödematösen Zone ganz zurück. Nur in der Umgebung der die Zone passierenden Gefäße finden sich stärkere perivasculäre Infiltrate. Diese ödematöse Zone geht unmerklich in die normale Umgebung über, an manchen Stellen nochmals von zelliger Infiltration begrenzt. Die Trypanosomen finden sich in der oberen Schicht dicht unter dem Epithel bis an die Grenze der ödematösen Schicht außerordentlich zahlreich. Das Gewebe ist stellenweise geradezu vollgestopft mit Erregern. Auffallenderweise aber sind sie in der ödematösen Schicht viel spärlicher. Hie und da vielleicht in der Randzone noch ein vereinzeltes Exemplar, aber sonst in den großen Flüssigkeitsseen zwischen den weitmaschigen Bindegeweben fast keine Erreger. Übrigens sind sie auch in den

oben erwähnten erweiterten Lymphräumen innerhalb des infiltrierten Abschnittes nicht auffindbar, während sie andererseits den perivasculären Lymphräumen entlang den infiltrierten Gefäßen auch durch das ödematöse Gewebe folgen.

Ich vermutete zunächst, daß in der Flüssigkeit jener Ödemschicht irgend etwas enthalten sein müßte, was den Erregern nicht zusagte, und ich fahndete deshalb in der Ödemflüssigkeit auf Antikörper, Agglutinine oder Trypanolysine. Ich ging dabei so vor, daß ich die ausgepreßte Flüssigkeit (bis zu 6 ccm konnten aus einem Schanker ausgepreßt werden) in vitro mit einer Trypanosomenaufschwemmung eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur zusammenbrachte. Gleichzeitig wurde den Tieren immer im gleichen Zeitpunkt der Excision des Primäraffektes auch Blut entnommen, um einen Vergleich zwischen Ödemflüssigkeit und Blutserum zu haben. Das Ergebnis war überraschend:

Tabelle 2. ***Antikörper** in*

	4. Tag										6. Tag				
	Ödem					Serum					Ödem				
Tag	1,0	0,75	0,5	0,25	0,125	1,0	0,95	0,5	0,25	0,125	1,0	0,75	0,5	0,25	0,125
1	+	+	+	+	+	–	–	–	+	+	–	–	+w	+w	+w
2	++	++	++	++	+++	–	–	+	++	+++	–	+	++	++	++
3	+++	+++	+++	+++	tot	+	+	++	+++	tot	+	++	+++	+++	+++
4	tot	tot	tot	tot		++	++	+++	tot		++	+++	tot	tot	tot
5						+++	+++	tot			+++	tot			
6						tot	tot				tot				
7															
8															
9															
10															
11															

Im Gegensatz zu dem, was man im Gedanken an die lokal eher auftretende Wassermannsche Reaktion vielleicht hätte erwarten können, sahen wir die Ödemflüssigkeit noch antikörperfrei zu einer Zeit, wo im Blute bereits die Entwicklung einsetzte. Auch am 6. Tage hatten die Antikörper im Ödem noch nicht nennenswert zugenommen, denn die geringe Verzögerung der Infektion muß zum Teil auf Blutbeimengungen zurückgeführt werden, welche technisch bei der Expression des Gewebes natürlich nicht ganz zu vermeiden ist. Erst am 8. Tage, wo die sekundäre Krankheitsperiode bereits erreicht wird, treten etwas größere Mengen Antikörper auch im Ödem auf, die aber noch immer wesentlich hinter denen des Blutserums zurückbleiben.

Man kann also für die Trypanosomiasis des Kaninchens aus diesen Befunden ableiten, daß der eingedrungene Erreger im Primäraffekt einen gewissen Schutz genießt gegenüber den Antikörpern, welche alsbald auf-

treten, wenn von der Stelle der Infektion her die ersten Erreger in die Blutbahn eindringen. Hatte man sich vielleicht in teleologischer Betrachtungsweise vorgestellt, daß der Primäraffekt eine lokale Abwehrvorrichtung des befallenen Organismus sei, mit deren Hilfe der Körper sozusagen die Einbruchstelle abriegle, so muß man auf Grund solcher Beobachtungen seine Gedankengänge umkehren und den Primäraffekt vom Standpunkt des eingedrungenen Erregers als eine Vorrichtung ansehen, welche es dem Eindringling gestattet, in relativem Schutz vor den sofort einsetzenden Abwehrvorgängen des Körpers zu haften und nun immer wieder neue Erreger in den Körper abzugeben, bis der Rezidivstamm gebildet und damit die Gefahr der Antikörper für die Trypanosomen überwunden ist.

Aber auch wenn man sich nicht allzu weit auf solche teleologischen Gedankengänge einlassen will: *der Primäraffekt als ein lokaler Herd,*

Ödemflüssigkeit und Blutserum.

6. Tag Serum 1,0	6. Tag Serum 0,75	6. Tag Serum 0,5	6. Tag Serum 0,25	6. Tag Serum 0,125	8. Tag Ödem 1,0	8. Tag Ödem 0,75	8. Tag Ödem 0,5	8. Tag Ödem 0,25	8. Tag Ödem 0,125	8. Tag Serum 1,0	8. Tag Serum 0,75	8. Tag Serum 0,5	8. Tag Serum 0,25	8. Tag Serum 0,125	K
–	–	–	–	–	–	–	+ sw	+ sw	+ w	–	–	–	–	–	+
–	–	–	–	–	–	–	+	+ +	+ +	–	–	–	+ sw	+ sw	+ +
–	–	–	–	–	–	+ w	+ +	+ + +	+ + +	–	–	–	+ w	+ w	+ + +
–	–	–	–	+ w	+ w	+	+ + +	tot	tot	–	–	+ sw	+	+ +	tot
–	–	+	+	+	+	+ +	tot			–	–	+ +	+ +	+ + +	
–	–	+ +	+ +	+ +	+ +	+ + +				–	–	+ + +	+ + +	tot	
–	–	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	tot				–	–	tot	tot		
–	–	tot	tot	tot	tot					–	+				
–	–									–	+ +				
–	–									–	+ + +				
–	–									–	tot				
dauernd frei										dauernd frei					

der dem Erreger einen relativen Schutz gewährt, das ist jedenfalls eine Erkenntnis, die gelegentlich auch praktische Bedeutung gewinnen könnte.

Diskussion.

Herr **Delbanco**-Hamburg begrüßt die Angaben von *Stühmer* über das primäre Ödem und erinnert an seine und *Gr'itz'* Studien über das plastische Ödem bei dem Hodenschanker des Kaninchens. Auf dieses möchte er auch beim Menschen die noch nicht restlos erklärte „Härte“ des Primäraffektes zurückführen, schwer nachweisbar, weil Plasmon und Fibrom sehr bald das ödematöse Terrain bedecken. Plasmom und Fibrom stehen eben unter hohem Druck. *Delbanco* ist damit beschäftigt, in den Randpartien des Primäraffektes das Ödem aufzustöbern. — In Verfolg der *Nourney*schen Arbeiten, deren Stil nicht gerade klar ist, hat *Delbanco* selbst den Gedanken weitergesponnen, daß auch bei der Lues der Anfang eine Blutinfektion und der Schanker eine lokale Gewebsallergie zur Abwehr der Allgemeininfektion darstellt. Die *Stühmer*sche Trias — eine andere gleichgeordnete — einer Blutinfektion, eines Drüsenbubo und eines Primäraffektes hat schon etwas Bestechendes.

Herr **Ehrmann**-Wien. Das von Herrn *Stühmer* erwähnte Ödem findet sich unterhalb und rings um das Massiv der Initialsklerose. Es verschwindet darin mehr oder weniger die Faserung des Bindegewebes, die Fibroblasten sind vergrößert, das Capillarsystem befindet sich im Zustande der Wucherung, die Capillaren treiben Sprossen, es entwickeln sich feinste Capillarschlingen und Capillarnetze. Während in dem Sklerosemassiv die Spirochäten mehr oder weniger verschwunden sind, finden sie sich hier angelagert an die neugebildeten Capillaren und an die Bindegewebszellen, an denen ich Erscheinungen der Phagocytose der Spirochäten nachgewiesen habe. Die Spirochäten verschwinden dadurch an manchen Stellen vollständig, an anderen sind sie reichlich.

Herr **E. Hoffmann**-Bonn erinnert daran, daß schon *Fournier* die schnelle Entstehung des P. A. gewissermaßen mit einem Schlage betont hat, was auch bei der experimentellen Syphilis und bei der ziemlich plötzlich einsetzenden Hornhauttrübung sich zeigt. Vielleicht ist neben dem Ödem des Gewebes auch eine Art Ausflockung bzw. Änderung des Aggregatzustandes im kollagenen Gewebe dafür wesentlich.

Herr **Jadassohn**-Breslau hat schon in seinen „Syphilidologischen Beiträgen“ (1907) (vgl. auch *Saeves*, Experimentelle Beiträge zur Dermatomykosenlehre, Archiv 1921, S. 172) betont, daß nach anderen wie nach eigenen Beobachtungen die Primäraffekte manchmal auffallend plötzlich auftreten, und dies mit der *Pirquet*schen Lehre von der Inkubation in Zusammenhang gebracht. Die neueren aus der Breslauer Klinik (*M. Jessner*, *Biberstein* und *Oschinsky*, *Martenstein*) veröffentlichten, wie die bekannten Experimente *Oshikawas* (*Friedberger*) machen es immer wahrscheinlicher, daß schon sehr bald nach der Antigenzufuhr Antikörperwirkungen beginnen — auch bei der Syphilis sind solche im Augenblick der Entstehung des Primäraffektes gewiß schon vorhanden; daß zwischen der histologisch oder klinisch manifest werdenden Erkrankung — trotzdem sie als eine Antigen-Antikörperreaktion aufzufassen ist — und der Immunität gegen Reinfektion keine zeitliche Übereinstimmung zu bestehen braucht, geht besonders aus den Versuchen bei der experimentellen Hautsporotrichose der Ratte hervor (vgl. *M. Jessners* ausführliche Darlegungen [Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**]).

Herr **Stühmer**-Freiburg: **Schlußwort.**

Die Auffassung des Primäraffekts als eine Art lokale energische Gewebsreaktion auf die eingedrungenen Erreger hätte an sich sehr viel Bestechendes, wenn nicht das schnelle Auftreten der gleichen Reaktion bei der Trypanosomiasis des Kaninchens innerhalb drei Tagen gegen einen solchen Zusammenhang spräche. Auch lokale Antikörperwirkung muß nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen abgelehnt werden.

51. Herr **Poehlmann**-München: **Serologische Untersuchungen an Gelenkspunktaten.** (Erscheint in der Zeitschrift für Chirurgie.)

52. Herr **Jessner**-Breslau: **Zur Frage der salvarsanresistenten Lues.** (Erscheint in der Mediz. Klinik 1923, Nr. 25.)

Diskussion.

Herr **Kolle**-Frankfurt. Wie aus den interessanten Mitteilungen des Herrn *Jessner* hervorgeht, kann es sich hier wohl nur um relative Salvarsanresistenz handeln. Bei allen derartigen Beobachtungen an Menschen ist aber in Rechnung zu setzen, daß der Körper des Luetikers im Laufe der Krankheit verändert werden kann. Es ist ja gerade ein Charakteristicum der Syphilisinfektion, daß in deren Verlauf eine Umstimmung des Körpers sich einstellt. Zuerst hat das wohl am prägnantesten *Jadassohn* betont, der darauf hinwies, daß der geringe Spirochätengehalt einerseits und die starke Zellvermehrung syphilitischer Krankheitsprodukte bei der tertiären Syphilis sich nur erklären lassen durch eine spezifische Umstimmung des Organismus. Diese Umstimmung ist also geradezu charakteristisch für das spätere Stadium der Syphilisinfektion. Es ist nun keineswegs ausgeschlossen, daß solche Umstimmungen des Organismus bereits früher eintreten, und daß aus diesem Grunde der mit Syphilis infizierte Körper zuweilen nicht mehr imstande ist, die Salvarsanpräparate so zu verarbeiten, daß sie ihre maximale Wirksamkeit entfalten. Denn die Beteiligung des Körpers ist unter allen Umständen wichtig bei der Wirkung der Salvarsanpräparate. Die Bedeutung des Ictus immunitasatorius, die bereits *Ehrlich* hervorhob, ist unter allen Umständen mit in Rechnung zu ziehen. Wie ich bereits gelegentlich der Diskussion über den Vortrag der Herren *Buschke* und *Kroo* gesagt habe, ist es bisher experimentell noch nicht gelungen, salvarsanresistente Pallidastämme zu erzielen. Ich habe selbst sehr viel syphilitische Tiere lange unter Salvarsanwirkung, bis zu einem Jahre, gehalten, ohne daß es bisher gelungen ist, eine sicher nachweisbare Festigkeit der Spirochäten gegen Salvarsan zu erzielen. Es ist also Vorsicht geboten in der Deutung der salvarsanresistenten Syphilis, wenigstens soweit es sich um eine Resistenz der Spirochäten handelt. Damit soll nicht gesagt sein, daß nicht, sei es durch Mutation, sei es unter besonderen Verhältnissen, salvarsanfeste Pallidastämme sich bilden können, in ähnlicher Weise, wie salvarsanfeste bzw. arsenfeste Trypanosomen und auch Recurrensstämme, wie z. B. der Hamburger Recurrensstamm, mit dem *Buschke* und *Kroo* gearbeitet haben, durch Mutation oder unter dem Einfluß von Arsenikalien entstehen können.

Herr **E. Hoffmann**-Bonn hat in seinen sehr seltenen Fällen salvarsanresistenter Lues die Erscheinungen noch immer durch Wechsel des Salvarsan- bzw. Hg-Präparats zum Schwinden zu bringen vermocht, wie das ja auch zur Verhütung toxischer Nebenwirkung sich ihm und anderen bewährt hat.

Herr **Rudolf Müller**-Wien. Bei 3 salvarsanresistenten Fällen, von denen einer von *Müller* in Gemeinschaft mit *Planer* publiziert, ein zweiter von *Perutz* ausführlich beschrieben wurde, hat sich die gleichzeitige Vaccinationsbehandlung mit Organluetin nebst ausgiebiger Salvarsanbehandlung sehr bewährt. Es handelte sich um Fälle, wo das Salvarsan teils von verminderter oder fehlender Wirksamkeit auf den Krankheitsprozeß war, teils keine nachhaltige Wirkung hatte, so daß schon nach 2—4 Wochen Rezidive entstanden. Es scheint bei salvarsanresistenten Fällen die normale biologische Reaktion auf die Spirochäteninfektion zu fehlen, die für die Wirkung des Salvarsans von besonderer Wichtigkeit ist. Durch die Vaccinebehandlung dürfte diese Normalreaktion erreicht worden sein, so daß dann Salvarsan

wieder normale Wirksamkeit entfaltet. Dafür spricht auch das Umschlagen der WaR. nach Luetinbehandlung in den zum Teil trotz der bestehenden Erscheinungen WaR.-negativen Fällen

Herr **Pinkus**-Berlin macht auf die eigentümliche großpapulöse Form und die Lokalisation vornehmlich im Gesicht aufmerksam, welche die schon während der Salvarsankur oder sehr schnell nach ihr entstehenden Rezidive zu zeigen pflegen. Eine wirkliche Resistenz gegen Salvarsan ist aber auch in diesen Fällen nicht vorhanden, denn sie heilen durch Fortsetzung der Kur mit gesteigerten Dosen und Wechsel des Salvarsanpräparates.

Herr **Galéwsky**-Dresden glaubt nicht an salvarsanresistente Fälle, sondern hat bis jetzt nur *zeitig* salvarsanresistente Fälle gesehen. Alle diese Salvarsan- oder Hg-resistenten Fälle heilten ab, wenn man die Medikamente aussetzte, eine Ausscheidungskur machte und dann mit dem Medikament wieder anfing. Ganz besonders hat sich in diesen Fällen die alte Zittmannkur in Kombination mit Jod bewährt, nach deren Anwendung fast stets sowohl Salvarsan wie Quecksilber wieder wirksam waren.

Herr **Jadassohn**-Breslau. Auch bei der Frage der Salvarsanresistenz wird man Mikrobe und Organismus in gleicher Weise in Rücksicht ziehen und sich vor jeder Ausschließlichkeit hüten müssen. Bei der antiinfektiösen Therapie ist von den drei in Frage kommenden Faktoren nur das Medikament (und auch das leider nicht ausnahmslos — vgl. die Differenzen der einzelnen Salvarsannummern) der an sich immer gleiche; Erreger und Organismus sind variable Größen, die in sehr mannigfacher Weise aufeinander einwirken. Daß das Allergiestadium des Organismus die medikamentöse Wirkung bei der Syphilis wesentlich beeinflußt, war doch schon stets wegen der fast ausschließlich bei den tertiären Produkten vorhandenen Jodspezifität anzunehmen. Auch die allem Anschein nach so viel sicherere Wirkung der Salvarsantherapie in der seronegativen Primärperiode scheint am ehesten durch die Allergieverhältnisse erklärlich zu sein. Die maligne Natur eines Syphilisfalles bei normalem Verlauf des infizierenden Falles spricht ebenfalls für die Bedeutung der Konstitution. Demgegenüber scheinen aber einzelne Beobachtungen, wie die *Jessners*, nur durch Resistenzdifferenzen in den Spirochätenstämmen erklärlich zu sein, und diese können dem einzelnen Stamm entweder bei der Infektion des ersten der uns bekannt werdenden „Partnerfälle" schon eigen sein, oder sie können diesem Stamm erst durch die Behandlung verliehen werden und dann bei dem zweiten Fall erhalten bleiben oder auch bei ihm wieder verschwinden — wobei dessen „Konstitution" eine entscheidende Rolle spielen kann.

Herr **Nast**-Danzig. Therapeutischer Vorschlag: Kurze Behandlung mit Wismut mit Bestehenlassen der *positiven WaR.*, dann Möglichkeit, mit Salvarsan ohne Wechsel des Präparates zu Ende zu behandeln.

Herr **Volk**-Wien verweist darauf, daß insbesondere *E. Lang* schon vor vielen Jahren auf die Bedeutung der Konstitution in bezug auf den Verlauf der Syphilis aufmerksam gemacht hat, er versuchte, dies auch in einer Formel zum Ausdruck zu bringen. Ebenso war es der älteren Schule schon geläufig, daß es eine Übersättigung des Organismus mit Quecksilber gäbe und man einen solchen Kranken wieder zu kräftiger Reaktion bringen könne, wenn man ihn sich eine Zeitlang erholen lasse (Badekur, Decoct. Zittmann usw.). Diese Erscheinung ist ohne

weiteres verständlich, wenn man den Standpunkt akzeptiert, den ich seit langem eingenommen habe (vgl. Dermatol. Zeitschr. **15**, 10), daß die Hg-Wirkung und gewiß zum großen Teil auch die der anderen Antisyphilitica keine direkte parasitizide, sondern eine *katalytische* ist; es kann eben der zu stark geschwächte Organismus trotz Vorhandensein der Katalysatoren die zur Abtötung der Spirochäten notwendigen Substanzen nicht erzeugen. — Schließlich möchte ich glauben, daß es doch wohl auch möglich wäre, daß für den Verlauf der Syphilis nicht nur die Art des Infektes, wie jetzt vielfach angenommen wird, sondern auch die Menge des infizierenden Virus von Belang ist, da wir ja von einer anderen chronischen Infektionskrankheit, der Tuberkulose, die Bedeutung dieses Faktors kennen, und dieselbe auch experimentell nachweisbar ist.

Herr **Jessner**-Breslau: **Schlußwort.**

Nach den Ausführungen *Jadassohns* brauche ich nicht nochmals zu betonen, daß die Rolle des Organismus für das Zustandekommen resistenter Fälle auch meiner Ansicht nach wohl berücksichtigt werden muß, daß aber in manchen Fällen eine Salvarsanfestigkeit der Spirochäten plausibler erscheint.

Auf die Frage der WaR. bei diesen Fällen bin ich absichtlich nicht eingegangen, da sie mir bisher zu wenig geklärt erscheint. Der Vorschlag *Nasts*, unter Wismutbehandlung die WaR. in resistenten Fällen möglichst lange positiv bleiben zu lassen, ist schon aus dem Grunde praktisch kaum durchführbar, weil ein großer Teil der bisher bekannten Fälle trotz der Rezidivexantheme Wa.-negativ reagierte.

Daß ein Wechsel des Präparates häufig zur Abheilung der resistenten Erscheinungen führt (*E. Hoffmann*), ist sicher, aber es gibt auch Fälle (z. B. unser erster, von *Siemens* publizierter Fall), bei denen man mit *keinem* Salvarsan- oder Hg-Präparat ein Verschwinden der Efflorescenzen erreichen kann.

Gegenüber der Annahme *Kolles*, daß es eine Hg-Resistenz für Spirochäten wohl nicht gäbe, möchte ich auf die Versuche von *Launoy* und *Levaditi* hinweisen, die *Frei* in seiner im Archiv (144) erscheinenden Arbeit zitiert.

---

53. Herr **Szilvasi**-Oldenburg: **Über eine neue Spirochätenfärbung.**

Ich erlaube mir, dem verehrten Kongreß über meine Arbeit bezüglich einer neuen Spirochätenfärbung Bericht zu erstatten. Ich will nicht bloß von der Färbung, sondern auch einiges von der Struktur der Spirochäten erwähnen. Es ist nicht das Wichtigste, daß man schnell färbe, sondern daß die Färbung auch eine verläßliche und eine vollendete sei. Von der Giemsafärbung ausgehend, verfielen die meisten Forscher in den Fehler, daß sie nach einem schnellen Verfahren strebten, ohne der Deutlichkeit der Färbung genügende Aufmerksamkeit zuzu-

wenden. Bisher ist meiner Ansicht nach noch keine einwandfreie Färbung möglich, teils wegen langwierigen Handhabens, teils aber wegen einer langen Färbungsdauer. Infolgedessen hat sich allein die Dunkelfeldbeleuchtung in der Praxis behauptet. Während in der Bakteriologie die Färbung der Bakterien mit den verschiedensten Farbstoffen geschah, mußten wir bei der Spirochätenuntersuchung zu einer mikroskopischen Einrichtung übergehen. Es liegt mir ferne, den Wert und die Vorteile der Dunkelfeldbeleuchtung zu unterschätzen, doch ist meine Ansicht, daß letztere mit einem fahrenden Zug zu vergleichen ist: wie man in einem solchen die Darinsitzenden zwar sieht, aber doch nur auf kurze Zeit, ohne also sie eingehender betrachten zu können, so ist es auch mit den Spirochäten bei der Dunkelfeldbeleuchtung. Deshalb glaube ich, eine Färbungsmethode der Dunkelfeldbeleuchtung vorziehen zu müssen, weil man bei der Färbung die fixierten Objekte genau besichtigen kann. Solche Färbungsmethoden sind, wie bekannt, ja sehr viele, und ich will, abgesehen von den vielen Methoden, die meistens noch etwas umständlich sind, von der besten, von der nach *Giemsa* erwähnen, wie langwierig das Verfahren ist, ohne mit Sicherheit am Ende ein befriedigendes Bild zu bekommen. Es sind, wie auch *Oelze* sagt, die bisherigen Färbungsverfahren zeitraubend und unbestimmt. Dies, gepaart mit dem Umstand, daß wegen Kohlennot mir kein Strom zur Verfügung stand, zwang mich, wieder zur Färbung zurückzukehren. Ich ging von der Ansicht aus, daß sich unter den Farbstoffen, die die Refringens färben, sich einer befinden muß, der auch die Pallida anzeigt, da ja Protozoen mit gleicher Struktur sich mit gleichen Farbstoffen oder dessen Variationen färben müssen. Dabei nahm ich jene Farbstoffe der Reihe nach, welche die Refringens am intensivsten färben. So kam ich zu den meistbenützten Anilinfarbstoffen. Wie bekannt, färben Anilinfarbstoffe die Refringens sehr intensiv, nicht aber die Pallida. Weitergehend versuchte ich, mit verschiedenen Salzlösungsbeimischungen zum Ziele zu kommen. Nach langen und mühevollen Versuchen ist es mir endlich gelungen, einen neuen Farbstoff, der weder in der Bakteriologie noch in der Farbenchemie bekannt ist, zu bereiten. Der Farbstoff gehört in die Gruppe der Amidofarbstoffe. Die Spirochäten und roten Blutkörper sind bezüglich Intensität allen anderen Methoden weit überlegen.

Die Präparate bereite ich auf folgende Weise: Von der Primäraffektion genommenes Serum wird äußerst dünn auf einem gut gereinigten Objektträger gestrichen. Ich muß besonders betonen, daß man ein sehr dünnes Ausstrichpräparat nehme, da man sonst kein befriedigendes Bild bekommt. Nach einigen Minuten fixiere ich mit absolutem Alkohol 3—5 und wasche den Alkohol dann mit destilliertem H_2O ab. Bei dieser Gelegenheit sei mir gestattet, um andere vor einer

unnötigen Mühe zu verschonen, zu erwähnen, daß eine gute Färbung allein vom geeigneten Farbstoff abhängt. Als ich den Farbstoff fand, der einmal färbte, ein andermal wieder nicht, glaubte ich den Hauptwert auf ein geeignetes Fixiermittel legen zu müssen. Ich versuchte, mit einer großen Reihe von Agenzien der anorganischen und organischen Reihe selbst und auch mit verschiedenen Mischungen derselben zum Ziele zu kommen. Alles war vergebens, ich kehrte zum Farbstoff zurück und nach verschiedenen Modifikationen gelang mir eine dauernde Färbung, und zwar mit einer einfachen Fixierung mit konzentriertem Alkohol. Wie geeignet dieser ist, soll zeigen, daß Präparate, die vor einem Jahr gefertigt wurden, nach Entfernung des Cedernöls mit Xylol und nach Herunterlösen des Farbstoffes nach abermaligem Fixieren mit konzentriertem Alkohol wieder präzise färbbar sind. Wie also daraus ersichtlich, ist der geeignete Farbstoff das Wichtige und nicht das Fixiermittel. — Ohne zu trocknen, färbe ich danach 8—10 mal. Die Entfernung des Farbstoffes geschieht ganz einfach durch Eintauchen des Objektträgers in gewöhnliches H_2O, den man dann herausheben und das überflüssige H_2O abrinnen lassen muß.

Ich möchte eines noch kurz erwähnen, kurz, da ich gelegentlich darauf zurückzukommen gedenke. Die Präparate nahm ich mit Vorliebe von Primäraffekten. War dieser 1—2 Wochen alt, so fand ich die mannigfaltigsten Formen der Spirochäten: ausgebildete und Entwicklungsformen. Letztere sind mit Dunkelfeldbeleuchtung unbemerkbar, da ja unsere Aufmerksamkeit auf diese nicht genügend konzentrierbar ist. In letzterer Zeit, seitdem man hauptsächlich mit Dunkelfeldbeleuchtung arbeitet, ist über die Struktur der Spirochäten überhaupt nicht viel Neueres bekannt geworden. Da ich aber eben zur Färbung zurückkehrte, so fand ich, meistens bei einer Primäraffektion, die folgenden interessanten Formen: raket-piskotenförmige charakteristische Verzweigungen, Sprossen, Dolden, spindelförmige Aufreibungen, jene, die Prof. *Lipschütz* als Plasmophysen, Prof. *Selenew* als Involutionen bezeichnet, die *Mulzer*, *Hoffmann*, *Sowade* als Veränderungsformen durch Einfluß der Fixation ansehen, endlich die *Meirowsky* als Entwicklungsformen auffaßt. Alle diese Formen sind bisher bei der Dunkelfeldbeleuchtung unbemerkbar, da jeder im Serum vorhandene fremde Körper, jeder anwesende Stoff und jedes Bacterium ähnliche Formen zeigt.

Da die Zeit zu kurz war, konnte ich die Färbbarkeit meines Farbstoffes in bezug auf andere Bakterien nicht ausprobieren, will aber darauf zurückkommen.

Wegen der Kürze der Redezeit sei mir gestattet, die langwierige und komplizierte Konstitution des Farbstoffes nicht zu erörtern. Von derselben gebe ich ein ausführliches Referat in der kürzesten Zeit, da mein

Farbstoff in allernächster Zeit der Öffentlichkeit übergeben wird. Ich bin gern bereit, Proben zur Verfügung zu stellen. Ich spreche endlich meinem Mitarbeiter Dipl.-Ing.-chem. *Rudolf Gruber*, der bei meinen Arbeiten beteiligt war, auch auf diesem Wege meinen herzlichsten Dank aus.

Nachschrift. Als ich von München zurückkehrte, gelang mir noch eine bedeutende Verkürzung der Färbung; ich bin dadurch in der Lage, in einigen *Sekunden* eine vorzügliche Färbung der Spirochäten zu erreichen.

Diskussion.

Herr **Lenhoff**-Magdeburg bemerkt gegenüber Herrn Szilvasi, daß man aus fixierten und gefärbten Präparaten nicht ohne weiteres Schlüsse auf die vitale Struktur der Spirochäten ziehen kann. Diesen Standpunkt hat L. schon auf der Tagung mitteldeutscher Dermatologen (Januar 22) bei der Demonstration neuer Färbungen vertreten, die speziell die Binnenkörperchen oder Körnchen der Spirochäten darstellen.

---

54. Herr **Markert**-Würzburg: **Über das Verhalten des Liquor im Verlauf der Syphilis.**

(Kurzes Referat. Erscheint ausführlicher an anderer Stelle.)

---

55. Herr **Mucha** und Herr **Satke**-Wien: **Liquordauerbeobachtungen.**

Obwohl durch die Mitteilungen zahlreicher Autoren bereits ein umfangreiches Tatsachenmaterial über Liquorveränderungen in den verschiedenen Stadien der Lues vorliegt, sind die Angaben über Dauerbeobachtungen Liquorkranker noch verhältnismäßig spärlich und ist insbesondere von diesen Beobachtungen eine weitere Klärung mancher der schwebenden Fragen zu erwarten.

Unter 1700 Luesfällen verschiedener, meist früher Stadien konnten 353 Fälle mit Liquorveränderungen (236 komplette und 127 inkomplette) festgestellt werden, von denen 170 (48%) Dauerbeobachtungen aufweisen, wovon 105 einen kompletten und 65 einen inkompletten Befund ergaben. Was den Zeitpunkt des Auftretens der Liquorveränderungen anbelangt, konnten wir übereinstimmend mit unseren bisherigen Angaben feststellen, daß bloß in 4 Fällen die Liquorveränderung im 3. Jahre, in 3 Fällen im 4. Jahre und in 2 Fällen im 6. Jahre aufgetreten ist, somit tatsächlich das Auftreten von Liquorveränderungen nach dem 2. Jahre zu den Seltenheiten gehört.

Saniert		Beeinflußt		Unbeeinflußt		Am Schlusse aufgetreten	
c.	i. c.	c.	i. c.	c.	i. c.	c.	i. c.
58	51	30		10	17	2	2
64%		18%		16%		2%	

Was die Sanierbarkeit der Liquorveränderungen anlangt, so ergab die Dauerbeobachtung, daß 64% der Fälle saniert werden konnten, 18% eine deutliche Beeinflussung aufwiesen, 16% unbeeinflußt blieben und in 2% der Fälle die Liquorveränderungen am Schlusse der Therapie auftraten.

Saniert geblieben					
bis zu ½ Jahr	bis zu 1 Jahr	bis zu 2 Jahren	bis zu 3 Jahren	bis zu 4 Jahren	bis zu 5 Jahren
12	12	15	9	1	3

Die Beobachtungszeit der sanierten Fälle schwankte, wie aus obiger Tabelle zu ersehen ist, zwischen ½ bis zu 5 Jahren.

Unter den sanierten Fällen finden sich 24, bei denen nach eingetretener Sanierung des Liquors Liquorrezidiven festgestellt werden konnten, und zwar 9 mal im 1. Halbjahre, 4 mal im 1. Jahre, 9 mal im 2. Jahre und je einmal im 4. und 5. Jahre.

Einer speziellen Durchsicht unterzogen wir bezüglich Dauerbeobachtung und Liquorveränderungen die Präventivfälle. Als solche bezeichnen wir serumpositive Primäraffekte oder Fälle mit Primäraffekten, bei denen eine positive Schwankung der Serum-Wassermann-Reaktion im Verlaufe der ersten Kur aufgetreten war. In unserem Material finden sich 137 derartige Fälle.

Präventivfälle
137

Nicht wieder gesehen 59 — Dauerbeobachtet 78

Rezidivfrei 39 (50%) — Rezidiven 39 mit 15 (38½%) Liquorveränderungen

Serumrezidiven 12 mit 7 (58%) Liquorveränderungen. — Klinische Rezidiven 27 mit 8 (30%) Liquorveränderungen.

Von diesen 137 Fällen 78 in Dauerbeobachtung. Bei 39 Fällen, das ist in 50% derselben, konnten keinerlei Rezidiven beobachtet werden, während die restlichen 50% Rezidiven aufwiesen.

5 Fälle (3,6%) von den 137 zeigten Liquorveränderungen noch vor Beginn der Behandlung.

Die überwiegende Mehrzahl dieser Fälle hat eine einmalige Neo-Salv.-Hg salicyl.-Injektionskur mit 3,6—4,2 g Neosalvarsan und 10 cm³ Hg salicyl. mitgemacht.

Von den klinisch und serologisch rezidivfrei gebliebenen dauerbeobachteten Fällen zeigte keiner Veränderungen im Liquor, jedoch wesentlich anders verhielt es sich mit den Fällen, die Rezidiven zeigten.

Von den 39 diesbezüglichen Fällen zeigten 15 ($38^1/_2$%) Liquorveränderungen. Wenn wir die Art des Rezidivs betrachten, so finden wir, daß von 12 Fällen mit reinem Serumrezidiv 7, also 58,3%, Liquorveränderungen aufweisen, während unter den 27 klinischen Rezidiven bloß 8, also 30%, Liquorveränderungen nachgewiesen werden konnten. Zu bemerken ist noch, daß 86% der Liquorveränderungen bei den Serumrezidiven komplett positiv, also schwer waren, während von den Liquorveränderungen bei den klinischen Rezidiven nur $62^1/_2$% sich als komplett erwiesen.

Diese Beobachtungen zeigen somit, daß zweifellos die einmalige Behandlung bei Präventivfällen — unter unseren 39 Rezidivfällen haben nur 4 mehr als eine Kur gemacht —, was abortive Heilung anbelangt, Ungünstiges leistet und daß diese Fälle auch bezüglich Liquorerkrankung als überaus gefährdet anzusehen sind.

Inwieweit die durch die Behandlung bedingte Beeinflussung des Ablaufes der luetischen Infektion und damit der Immunitätsverhältnisse etwa als Ursache des ungünstigen Verlaufes der Erkrankung aufzufassen ist, läßt sich wohl nicht entscheiden. Immerhin scheint der Umstand, daß gerade die reinen Serumrezidiven den höchsten Prozentsatz der Liquorveränderungen aufweisen, darauf hinzuweisen, daß derartige Zusammenhänge bestehen.

---

56. Herr **Schoenfeld**-Greifswald: **Neuere Eiweißproben in der Rückenmarksflüssigkeit.**

Dem Ziele, in der Rückenmarksflüssigkeit syphilitische von nichtsyphilitischen Veränderungen zu unterscheiden, hat man mit einer Reihe gleichzeitig angestellter Untersuchungsarten, die einander ergänzen sollten, näherzukommen versucht bzw. man hat die diagnostische Bedeutung des Liquorbefundes in der gegenseitigen Beziehung der einzelnen Reaktionen gesucht und gesehen.

Neben der *Druckmessung*, die besonders für die frühsyphilitischen Veränderungen von keiner großen Bedeutung sein dürfte, und der *Zellzählung* sind es bisher drei Gruppen von Reaktionen gewesen, die, alle miteinander in mehr oder weniger engem Zusammenhange stehend, Anwendung gefunden haben, nämlich:

1. *die Eiweißfällungsreaktionen,*
2. *die Kolloidreaktionen,*
3. *die Methoden des biologischen Syphilisnachweises* (WaR., SaG., DM.).

Über die Leistungsfähigkeit dieser drei Arten von Reaktionen ist man sich nach anfänglicher Überschätzung jetzt ziemlich einig. Jedenfalls sieht man heute in den beiden ersten Gruppen (Eiweiß- und Kolloidreaktionen) keine für Syphilis irgendwie spezifische Reaktionen mehr.

Die neueren Versuche, über die ich heute berichten will, beschäftigen sich mit Eiweißfällungsreaktionen; auch diese neuen Reaktionen sind natürlich nicht spezifisch für Syphilis.

Geringe Mengen von Eiweiß sind in jeder normalen Rückenmarksflüssigkeit vorhanden und lassen sich auch bei bestimmter Versuchsanordnung regelmäßig nachweisen. Die Vermehrung bzw. Labilitätsveränderung kann bei entzündlichen Vorgängen verschiedenster Art, so auch bei Syphilis eintreten.

Man hat nun diese Eiweißproben in der Rückenmarksflüssigkeit in zwei Gruppen zerlegt. In solche, die der *Gesamteiweißbestimmung* dienen und in solche, die eine *Globulinvermehrung* nachweisen sollen. Jedoch weisen nicht alle bei den „Globulinreaktionen" eingereihten Proben wohl nur Globulinvermehrung nach. Eine scharfe Grenze zwischen den verschiedenen Gruppen von Eiweißstoffen (Albuminen, Globulinen, Nucleoproteiden) läßt sich durch die Fällbarkeitsverhältnisse als Unterscheidungsmerkmal kaum ziehen.

Fast sämtliche Eiweißreaktionen in der Rückenmarksflüssigkeit von der *Nissl*schen Methode an bis zu den heute gebräuchlichsten Eiweißnachweisarten der *Phase I* von *Nonne-Apelt-Schumm* haben ihre Vorläufer bei den Eiweißproben des Blutes und Harns gehabt (*Pohl* [1886], *Oswald* [1904] u. a.). Die meiste Verbreitung haben die Phase I und die Carbolsäureprobe von *Pándy* gefunden.

Nicht aus dem Bestreben heraus, noch nach neuen Eiweißproben in der Rückenmarksflüssigkeit zu suchen, sondern zunächst nur, um festzustellen, ob und inwieweit einem weiteren Verwandten des Ammoniumsulfates, wie dem *Natriumsulfat* (Glaubersalz), dann dem *Kaliumacetat*, ferner Verwandten der Karbolsäure[1]), wie dem zweiwertigen Phenol „*Resorcin*", dem einwertigen Phenol „*Kresol*", dem dreiwertigen Phenol „*Pyrogallol*" und schließlich auch der *Gerbsäure* (Acid. tannic.) eine eiweißaussalzende bzw. eiweißfällende Wirkung in der Rückenmarksflüssigkeit zukomme, haben wir seit längerer Zeit eine Reihe von Untersuchungen (486) mit diesen Stoffen an syphilitischen und syphilisfreien Fällen angestellt.

Gleichzeitig wurden von den bisher gebräuchlichen Untersuchungsarten immer 1. *die Carbolsäureprobe*. 2. *die Ammoniumsulfatprobe*, 3. *die Zellzählung*, 4. *die WaR*. im Liquor vorgenommen.

Bei den mit einer bei 32° gesättigten *Natriumsulfat*lösung untersuchten 52 Fällen zeigte sich, daß das Natriumsulfat in der von uns geübten Versuchsanordnung (0,5 Liquor + 0,5 Lösung) bei kürzerer oder längerer Beobachtungsdauer (1 Minute bis 24 Stunden) in normaler und veränderter Rückenmarksflüssigkeit keine sichtbare eiweißaussalzende Wirkung hatte, wie wir sie bei dem Ammoniumsulfat auch bei diesen Fällen 7 mal = 14% beobachten konnten, ebensowenig fand sich eine solche bei einer kaltgesättigten Lösung von *Kaliumacetat* bei 53 in derselben Versuchsanordnung untersuchten Fällen bis auf einen von 3 Paralysefällen. Hier war der Ausschlag nach 3 Min. sogar stärker als bei der Ammoniumsulfatprobe. Die Phenole dagegen und die Gerb-

[1]) Bei der Zusammenstellung der Ergebnisse sehen wir, daß *Pándy* beiläufig erwähnt hat, daß man eine 4 proz. Cresollösung oder eine 10 proz. Pyrogallollösung ebenfalls verwenden könnte, weniger andere Phenolverbindungen.

säure fällten in geeigneten Stärkegraden und Versuchsanordnung in normaler wie in veränderter Rückenmarksflüssigkeit Eiweiß.

Von diesen Mitteln hat sich wieder das *Resorcin* zum Eiweißnachweis für ständige Untersuchungen bei folgendem Vorgehen bewährt:

Zu 1 ccm einer 12,5 proz.[1]) wässerigen Resorcinlösung werden 3 Tropfen der zu untersuchenden Rückenmarksflüssigkeit hinzugegeben.

Bei positivem Ausfall bildet sich unmittelbar oder innerhalb der ersten Minute etwas unterhalb der oberen Grenze der Resorcinlösung ein deutlich sichtbarer grauer Ring. Eine ganz schwache Trübung ist als negativ zu betrachten. Die Ablesung hat sofort bis zu 2 Min. nach der Anstellung zu erfolgen. Die Reaktion wird am besten, ebenso wie die übrigen, in Gläsern von etwa 7 cm Höhe und $^1/_2$ cm Durchmesser angestellt. Die zur Anwendung kommende Lösung soll nicht älter als 8 Tage sein. Sie muß im Dunkeln in einem braunen Glase aufbewahrt werden. Wir stellten sie uns wöchentlich durch Auflösung entsprechender pulverförmiger Resorcinmengen in destilliertem Wasser her.

Bisher wurden auf diese Weise 184 Rückenmarksflüssigkeiten, und zwar 120 von Syphilitikern und 64 von Nichtsyphilitikern untersucht.

Die Probe war bei den Fällen von Syphilis (einschließlich Paralyse) in 44 = 36,6% positiv, die *Carbolsäureprobe* bei denselben Fällen in 62 = 50%, die *Ammoniumsulfatprobe* in 32 = 26,6%, *Zellvermehrung* war in 25 = 20%, eine positive WaR. in der Rückenmarksflüssigkeit in 16 = 13,2% vorhanden.

Bei Hirnsyphilis und Paralyse dürfte sie wohl immer positiv sein. Über die Tabes fehlen uns bisher die entsprechenden Erfahrungen.

Bei den syphilisfreien Fällen (besonders Hauterkrankungen [64 Punktionen]) ergab die *Resorcinprobe* in 7 = 11%, die *Ammoniumsulfatprobe* in 4 Untersuchungen = 6%, die *Carbolsäureprobe* in 21 = 33% einen positiven Ausschlag.

Diese vier Phase I-positiven Untersuchungen betrafen eine Pachymeningitis haemorrhagica, eine Imbezillität mit Eunuchoidismus und Scabies, eine Hydroa aestivalis (2 mal punktiert); die sieben resorcinpositiven Fälle umfassen die vier Phasen I-positiven, hinzu kommeu noch eine Imbezillität und Eunuchoidismus und Scabies (Bruder des eben erwähnten Falles), und je ein Fall von Lupus vulgaris und Ulcus cruris.

Während nun der positive Ausfall bei der Pachymeningitis haemorrhagica wohl die Regel sein dürfte und auch bei den beiden Fällen von Imbezillität nichts Außergewöhnliches darstellt, so ist er doch auffallend bei der Hydroa aestivalis, dem Lupus vulgaris und dem Ulcus cruris, bei dem letzteren könnte vielleicht noch eine Syphilis mit im Spiele sein. Klinische und serologische Anhaltspunkte fehlen jedoch. Bei der Hydroa aestivalis ist die Übereinstimmung mit der *Nonne*schen Probe noch besonders bemerkenswert.

Es wäre ja einfach, diese Befunde mit der zu großen Schärfe der Probe erklären zu wollen und, wenn es die Carbolsäureprobe allein wäre, würden wir auch der Meinung sein, doch wir haben schon früher

[1]) In dem in der Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr 23, S. 754 über den XIII. Dermatologen-Kongreß von *Mayr*-München erstattetem Bericht findet sich, wohl durch einen Druckfehler, die Resorcinlösung als 1,25 bezeichnet.

wiederholt[1]) darauf hingewiesen, daß man eine Zellvermehrung und auch eine Eiweißvermehrung in der Rückenmarksflüssigkeit in seltenen Fällen von Haut- und Geschlechtskrankheiten finden kann, die einerseits mit Syphilis nichts zu tun haben und zum andern für gewöhnlich keine Veränderungen in der Rückenmarksflüssigkeit oder am Zentralnervensystem aufzuweisen pflegen.

Aus neuerer Zeit liegen nun weitere Beobachtungen, die in diesem Sinne verwertbar sind, vor, und zwar von *Pautrier* (74 jähriger Mann mit Dermatitis herpetiformis) mit Zell- und Eiweißvermehrung, von *Lortat-Jacob*, *Legrain* und *Baudouin* (21 jähriges Mädchen mit Sklerodermie und flächenhafter Melanodermie mit Zellvermehrung); sie denken zwar bei der Sklerodermie an Syphilis, halten aber die Anhaltspunkte für eine solche gering. *Hutinel* ist sogar geneigt, Zellvermehrung in der Rückenmarksflüssigkeit bei papulösen Kindererythemen für eine gewöhnliche Begleiterscheinung zu halten.

Weiter schreibt *Grütz*, ohne allerdings unsere früheren Befunde zu erwähnen:

„Es scheint bei klinischen Dermatosen (siehe Dermatitis herpetiformis und Lupus vulgaris) nicht selten vorzukommen, daß die Meningen in einer uns noch nicht näher bekannten Form irritativ beteiligt sind. In unsern Fällen dieser Art waren (ergänze außer der *Lange*schen Goldsolreaktion) zwar sonst alle anderen Reaktionen negativ, aber wir wissen, daß bei nichtluetischen Erkrankungen irritative Vorgänge an den Meningen sogar durch recht erhebliche Pleocytosebefunde sicher festgestellt sind."

Das ist auch unsere Meinung. Eine derartige „Irritation" an den Hirnhäuten kann natürlich außer in Zellvermehrung auch in Eiweißvermehrung und schließlich in beiden bestehen.

Eine Zellvermehrung zeigten unsere neuen Beobachtungen nicht.

Die Resorcinprobe steht nun nach unseren bisherigen Erfahrungen in ihrer Empfindlichkeit bei den angegebenen Mengenverhältnissen etwa in der Mitte zwischen der von *Pándy* angegebenen Carbolsäureprobe und der Ammoniumsulfatprobe von *Nonne*, jedoch näher an die *Pándy*sche Probe hinreichend. Sie hat unserer Meinung nach vor der *Pándy*schen Probe den Vorzug, nicht so häufig bei Fällen, die erfahrungsgemäß ohne Veränderungen in der Rückenmarksflüssigkeit einherzugehen pflegen, einen positiven Ausschlag zu geben.

In derselben Versuchsanordnung wie die *Resorcin*probe (also 1 ccm Lösung und 3 Tropfen Rückenmarksflüssigkeit bei sofortiger Ablesung bzw. Ablesung bis zu 2 Min. nach der Anstellung) kann eine *5prozentige Kresol*lösung ebenfalls zum Eiweißnachweis verwendet werden.

Bei einem positiven Ausfall hinterläßt, genau wie bei der Carbolsäureprobe, der einfallende zu Boden sinkende Tropfen einen deutlichen Schleier.

[1]) Zeitschr. f. Nervenheilk. **64**, 300. 1919; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**, 415. 1919; **139**, 284. 1922.

Wir haben sie in 110 Fällen, und zwar bei 72 Fällen von Syphilis jeden Grades und 38 syphilisfreien Fällen, erprobt.

Bei den 72 Fällen war die *Kresolprobe* in 17 = 24% bei hochgradigen Veränderungen, die *Carbolsäureprobe* in 37 = 51%, die *Ammoniumsulfatprobe* in 23 = 32% positiv.

Zellvermehrung zeigte sich in 16 = 22% und eine positive WaR. in 13 = 18%.

Bei den syphilisfreien Fällen ergab sie übereinstimmend mit der Ammoniumsulfatprobe nur einen positiven Ausschlag bei der Pachymeningitis haemorrhagica, die Carbolsäureprobe dagegen war noch in weiteren 13 Fällen = 35% positiv.

Die 5 proz. Kresolprobe ist weniger empfindlich als die Ammoniumsulfatprobe und erst recht als die Carbolsäureprobe und zeigt nur hochgradige Veränderungen an. Sie scheint uns vom praktischen Standpunkte aus entbehrlich zu sein.

Die *Pyrogallussäure* in 20 proz. Konzentration und in derselben Versuchsanordnung dürfte sich nach unsern bisherigen Erfahrungen an 33 untersuchten Rückenmarksflüssigkeiten (18 von Syphilitikern, 15 von Nichtsyphilitikern) ebenfalls zum Eiweißnachweis eignen.

Bei dem positiven Ausfall zeigt sich genau wie bei der Resorcinprobe am oberen Rande der Pyrogallolslösung, dort, wo sich Rückenmarksflüssigkeit und Lösung berühren, ein grauer Ring.

Die Ablesung hat auch sofort bis zu 2 Min. nach der Anstellung zu erfolgen.

Von den 18 untersuchten Rückenmarksflüssigkeiten von Syphilitikern waren 7 mit 20 proz. Pyrogallussäure positiv = 39%, mit der Carbolsäureprobe waren es 9 = 50% und mit der Ammoniumsulfatprobe 5 von 18 = 28%.

Zellvermehrung trafen wir in 3 = 16% und eine positive WaR. bei 2 = 11% an.

3 von den 15 syphilisfreien Fällen ergaben einen deutlichen grauen Ring (20%), die Carbolsäureprobe war noch in weiteren 4 Fällen = 41% positiv.

Der Nachteil des Pyrogallols als Eiweißfällungsmittel ist das schnelle Nachdunkeln der Lösung, das Schwächerwerden des Ausfalles bei längerer Aufbewahrung des Reagenses und das durch das schnelle Nachdunkeln der Lösung unmöglich werdende einwandfreie Ablesen des Ergebnisses.

Gegenüber den bisherigen Proben hat die Pyrogallolprobe keinen Vorzug und ist deshalb ebenfalls als Eiweißprobe vom praktischen Standpunkt aus entbehrlich.

Was die *Gerbsäure* als Eiweißprobe in der Rückenmarksflüssigkeit anlangt, so sind bei ihr die Ausschläge zarter als beim Resorcin und auch beim Pyrogallol.

Die Reaktion ist mit 0,2 proz. Tanninlösung (1 ccm Lösung und 3 Tropfen Rückenmarksflüssigkeit) anzustellen. Auch bei ihr ist mit möglichst frischen Versuchslösungen zu arbeiten.

Der positive Ausfall zeigt sich hier, wie bei der Carbolsäure und dem Kresol, als feiner, den niederfallenden Tropfen begleitender Schleier. Die Ablesung hat sofort zu erfolgen.

Untersucht wurden mit ihr bisher 54 Rückenmarksflüssigkeiten, 28 von syphilitischen und 26 von nichtsyphilitischen Erkrankungen.

Die *Gerbsäureprobe* war bei den syphilitischen in 11 = *39*% positiv, die *Carbolsäureprobe* in 19 = *68*% und die *Ammoniumsulfatprobe* in 7 = 25%. Zellvermehrung war ebenfalls in 7 = 25%, eine positive WaR. war in 4 = 15% vorhanden.

Bei den syphilisfreien Fällen (26) stimmten *Tannin-* und *Ammoniumsulfatprobe* 3mal (Hydroa aestivalis [2mal untersucht], 1 Imbecillität mit Eunuchodismus und Scabies) überein (12%), darüber hinaus gab die Tanninprobe noch bei weiteren 5 Fällen einen deutlichen Schleier (1 Lupus vulgaris, 1 Imbecillität und Eunuchodismus und Scabies, 1 Ulcus cruris, 1 Cystitis und einer fraglichen Encephalitis [31%]).

Die Carbolsäureprobe war im ganzen bei 10 Rückenmarksflüssigkeiten positiv (39%).

Auch die Tanninprobe ist in der von uns geübten Versuchsanordnung (0,2%) weniger empfindlich als die *Pándy*sche Carbolprobe, jedoch empfindlicher als die Ammoniumsulfatprobe von *Nonne*.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, inwieweit sie sich als ständige Eiweißprobe für die Rückenmarksflüssigkeit eignet.[1])

Zusammenfassung:

1. Natriumsulfat in Form einer bei 32° gesättigten Lösung eignet sich in den angewandten Mengenverhältnissen im Gegensatz zum Ammoniumsulfat in gesättigter Lösung (*Nonne-Apelt-Schumm*sche Reaktion) nicht zum Aussalzen von Eiweiß in der Rückenmarksflüssigkeit bzw. als Eiweißprobe für praktische Zwecke, ebensowenig das Kaliumacetat. Dieses kann immerhin bei hochgradigen Veränderungen (Paralyse) einmal eine Eiweißvermehrung anzeigen.

2. Eine eiweißfällende Wirkung in der Rückenmarksflüssigkeit kommt dagegen den Phenolen, ein- oder mehrwertigen, als Verwandten der Carbolsäure zu, ebenso der Gerbsäure.

Derartige, in ihrer Wirkung von uns untersuchte Phenole sind das zweiwertige Phenol „Resorcin", das einwertige Phenol „Kresol" und das dreiwertige Phenol „Pyrogallol".

3. Von diesen eignet sich besonders Resorcin in 12,5proz. Lösung als Eiweißprobe in der Rückenmarksflüssigkeit für laufende Untersuchungen in der von uns angegebenen Versuchsanordnung.

4. Diese Probe steht in ihrer Empfindlichkeit etwa in der Mitte zwischen der *Pándy*schen Carbolsäureprobe und der *Nonne*schen Ammoniumsulfatprobe.

---

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Dies scheint nach unseren weiteren Erfahrungen zuzutreffen.

5. Das Kresol als 5proz. Kresollösung fällt nur bei hochgradigen Veränderungen Eiweiß.

6. Pyrogallol ist als 20proz. Lösung ebenfalls verwendbar, hat jedoch vor der Resorcinprobe keine Vorzüge.

7. Die Gerbsäure in 0,2proz. Lösung scheint sich vielleicht gleichfalls zum Nachweis pathologischer Eiweißmengen in der Rückenmarksflüssigkeit zu eignen, jedoch sind ihre Ausschläge für gewöhnlich nicht so in die Augen fallend wie bei der Resorcinlösung. Weitere Untersuchungen mit dieser Lösung erscheinen uns angebracht.

8. Es gibt Fälle von Dermatosen, die unter Umständen mit einem vermehrten Zell- oder Eiweißgehalt in der Rückenmarksflüssigkeit oder von beiden einhergehen können.

Literatur.

Hutinel, Presse méd. 1909, Nr. 24; Ref. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **49**. 124. 1909. — *Grütz, O.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**, 426. 1922. — *Lortat-Jacob, P. Legrain* und *E. Baudouin*, Bull. de la Soc. franç. de Derm. et Syphil. 1922. Nr. 6, S. 258; Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, 88. 1923. — *Oswald, A.*, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 34, S. 1514. — *Pándy, K.*, Neurol. Centralbl. **29**, 915. 1910. — *Pautrier, L.*, Straßburger Derm. Vereinigung, Sitzg. vom 12. III. 1922; Bull. de la Soc. franç. de Derm. et Syphil. 1922. Nr. 4, S. 41; Ref. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**. 443. 1922. — *Pohl, I.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **20**. 319. 1886. — *Schönfeld, W.*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **64**, 300. 1919. — Derselbe, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **127**, 415. 1919. Derselbe, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**. 284. 1922.

---

57. Herr **Bering** und Herr **Memmesheimer**-Essen: **Über die Beziehungen von Liquorveränderungen zu Augenbefunden.**

Ausführliche Veröffentlichung erscheint in der Dermatologischen Zeitschrift.

---

58. Herr **Gennerich**-Kiel: **Über den histologischen Nachweis der Liquordiffusion bei Tabes und Paralyse.**

M. H. Hinsichtlich der Lues-Metalues-Forschung stehen wir hier in München auf geschichtlichem Boden. War es doch gerade *Kraepelin* und seine Schüler, von denen ich besonders *Rüdin* hier hervorheben möchte, der das Allergieproblem in der Genese der Metalues in den Vordergrund gestellt hat.

Die weitere Durchdringung des Allergieproblems gibt uns einmal einen Einblick in die verschiedenartige Virulenz der verschiedenen Spirochätenstämme und in die Verlaufseigentümlichkeiten der von ihnen gesetzten Infektionen, worüber letzthin wieder *Plaut* und *Mulzer* wertvolle Beiträge gebracht haben.

Ein Neurotropismus infolge insuffizienter Salvarsanbehandlung muß jedoch auf das entschiedenste abgelehnt werden. Auch bei den *Plaut*schen Beobachtungen handelt es sich lediglich um den als Provokation der meningealen Syphilis von mir bezeichneten und oft beschriebenen Vorgang.

Auf der anderen Seite hat uns auch die Allergieforschung — ich erinnere hier auch an die Arbeit meines früheren Schülers *Gärtner* — ganz allgemein den ursächlichen Zusammenhängen des metaluetischen Krankheitsvorganges mit den Reaktionsvorgängen des Organismus nähergebracht.

Ein abgeschwächtes Virus und eine konsekutive Allergieschwäche sind die Ursache für einen sehr chronischen und rein infiltrativen sekundärsyphilitischen Verlauf der meningealen Entzündung. Sie bewirkt in der Pia im Gegensatz zu den gummösen Bildungen eine allmähliche Auflockerung und schließlich eine Durchlässigkeit für den Liquor cerebrospinalis.

M. H.! Dieser Einbruch des Liquors in die Pia und späterhin in die mit der Pia verlötete Rinde bildet das essentiell Metaluetische gegenüber den rein syphilitischen Bildungen. Die Liquordiffusion bewirkt eine hochgradige Verwässerung des Gewebssaftes in der Pia und im Parenchym und dadurch eine Auslaugung der zelligen Exsudation und eine hochgradige Ernährungsstörung des Nervengewebes, so daß dieses seine genuine Resistenz gegenüber den Spirochäten verliert.

Dieser Vorgang der Liquordiffusion, der lange Zeit — vor 8 Jahren habe ich zum ersten Male über ihre ursächliche Bedeutung bei der Metalues berichtet — als Hypothese oder Theorie angezweifelt wurde, läßt sich heute einwandfrei nachweisen, und zwar durch endolumbale Infusion eines Chemikaliums, das später im Schnitt durch ein anderes Chemikalium zum Ausfall gebracht wird.

Über die Technik des Verfahrens habe ich bereits vor kurzem in der Münch. med. Wochenschr. berichtet. Ich möchte hier nur erwähnen, daß es bei der endolumbalen Infusion des Chemikaliums genügt, bei den Leichen für längere Zeit den normalen Liquordruck wieder herzustellen, um den Durchtritt der chemischen Lösung an allen metaluetischen Krankheitsherden bis tief ins Parenchym zu bewirken. Zur genauen Einstellung des Liquordruckes wird etwas höher eine zweite Punktionsnadel eingestochen, an der ein *Quincke*sches Steigrohr angeschlossen wird. Durch Anwendung eines höheren Druckes kann man zwar die endolumbale Infusion schneller beendigen, doch ohne Gefahr zu laufen, die Durchtrittsverhältnisse an den Krankheitsherden, bzw. an der normalen Pia wesentlich zu verändern. Bei rein cerebralen Prozessen ist es natürlich zweckmäßig, im Leichen-Diffusionsversuch einen etwas höheren Druck anzuwenden, als wenn man beabsichtigt,

nur bei spinalen Prozessen die Durchschnittsverhältnisse zu prüfen. Durch die Länge des Weges und die Widerstände im Lumbalsack geht ein Teil des Druckes, der durch die Elevation der Bürette vom Lumbalteil des Lumbalsackes aus erzeugt wird, bis zu den zerebralen Meningen hin verloren. Entsprechend der Lokalisation des zu prüfenden metaluetischen Herdes ist der Druck den physiologischen Verhältnissen anzupassen, wie sie in vivo bei dem intrakraniell entstehenden Liquordruck vorhanden sind. Bis jetzt wurden 6 Leichen in dieser Weise verarbeitet, und zwar 2 Paralysen, 1 Tabesparalyse mit Optikusatrophie, 1 Tabes, 1 Fall mit Aortitis und ein Normalfall.

Ein diffuser Niederschlag im Gewebe kommt nur dort zustande, wo die durch den Infiltrationsprozeß aufgelockerte und mit der Rinde verwachsene Pia durchlässig geworden ist. An diesen Stellen geht der Niederschlag durch die Pia hindurch in verschiedene Tiefen der paralytischen Rinde, zum Teil bis zur weißen Substanz. Die normale Pia läßt keinerlei Niederschlag hindurchtreten, nur in den Lymphscheiden und in der Media der großen Gefäße kommt gelegentlich etwas Niederschlag vor. Die entzündlich oder sklerotisch verbreiterte Pia läßt, soweit sie nicht mit der Rinde verwachsen ist, keinen Niederschlag ins Parenchym hindurchtreten; wohl aber können an vereinzelten Stellen der erkrankten Pia und in ihren Gefäßen bereits einige Niederschläge vorhanden sein.

M. H.! Diese künstlichen Niederschläge im Rindenparenchym finden sich nun ausschließlich an denjenigen Stellen der Rinde, welche alle charakteristischen Merkmale des paralytischen Rindenprozesses aufweisen, Schwund der Ganglienzellen, Zerwerfung der Architektonik, Gliazellenwucherung usw. *Der Niederschlag zeigt somit, daß der Liquor bei normalem Liquordruck ständig durch die zerstörte Pia in das erkrankte Parenchym hindurchdiffundiert.*

Was die dauernde Verwässerung des Gewebsaftes der Pia und der Rinde für die Entstehung der pathologisch-anatomischen Veränderungen bedeutet, habe ich bereits vorhin angegeben. Die Liquordiffusion ist die Ursache einer hochgradigen Ernährungsstörung, sie bewirkt die Auslaugung der mesodermalen Exsudationsvorgänge und des Nervengewebes selbst und damit den Übergang der mesodermalen Syphilis zur parenchymatösen, weil die durch die Verwässerung hochgradig in ihrer Ernährung gestörte Rinde ihre genuine Resistenz gegenüber den Spirochäten verliert.

Derselbe Vorgang findet sich auch bei anderen metaluetischen Prozessen, bei der Tabes und bei der Opticusatrophie. Auch hier sehen Sie, m. H., den Niederschlag entsprechend der Lokalisation und dem Umfange der pialen Läsion in das nervöse Gewebe eintreten. Im Rückenmark ist der Niederschlag bei dem von uns verarbeitetem Falle,

der eine äußerst schwere lumbale Tabes aufwies, zum Teil nur herdförmig in den Hintersträngen, zum Teil zeigt er eine ziemlich diffuse Verbreitung. Im Sehnerven zeigt der Niederschlag eine mehr streifenförmige Anordnung und besitzt die größte Dichtigkeit an einem seiner hinteren Ende.

Von besonderem Interesse ist schließlich noch der Hirnbefund bei einem an Diabetes verstorbenen Tabiker (Leber und Pankreas zeigten hochgradige Atrophie), der in vivo keinerlei cerebrale Erscheinungen aufgewiesen hatte. Bei ihm bestand eine Leptomeningitis und stellenweise geringe Verwachsungen zwischen Pia und Rinde. Wo letzteres der Fall war, waren sowohl in der Pia wie auch in den beiden obersten Rindenschichten schon Niederschläge vorhanden, während die ganglienzellenreichen tieferen Rindenschichten noch frei waren.

M. H.! Die soeben mitgeteilten Versuche beleuchten nicht nur die ätiologische Bedeutung der Liquordiffusion bei der Genese der metaluetischen Veränderungen, sondern sind auch für die Therapie der meningealen Prozesse und ihrer Ausgänge von einiger Bedeutung. Zum mindesten geht aus ihnen hervor, daß die spezifischen Heilmittel auf dem endolumbalen Wege an den Krankheitsherd herangebracht werden können, und daß es daher zweckmäßig ist, diesen Weg weiter zu verfolgen.

Diskussion.

Herr **Bruhns**-Berlin. Bei der von *Gennerich* aufgestellten, scharf durchdachten Theorie, daß die gesunde Pia einen Schutzwall bilde gegen den Einbruch des Liquor in das Nervengewebe, komme ich immer über einen meines Wissens von dem Ophthalmologen *Behr* in Kiel zuerst gemachten Einwand nicht hinweg: Warum bricht der Liquor dann nicht in den Ventrikeln ein, wo doch gar keine Piaüberkleidung vorhanden ist? Zur Frage der intraspinalen Behandlung selbst möchte ich darauf hinweisen. daß die Mitteilungen über günstigen Einfluß der endolumbalen Therapie in Fällen, wo die intravenöse Behandlung versagt hat, sich in letzter Zeit doch immer weiter mehren, ich erinnere da z. B. an die wertvolle Arbeit von *Wittgenstein* aus der Goldscheiderschen Klinik. Der so weitgehend ablehnende Standpunkt gegen diese Behandlungsmethode erscheint daher doch nicht mehr berechtigt. Die meisten von uns werden nicht der Ansicht sein, daß man jede Liquorerkrankung im frühen Luesstadium gleich intraspinal behandeln müsse, weil wir wissen, daß diese Fälle meist durch intravenöse Therapie, ja auch vielleicht öfters spontan zur Heilung kommen. Aber für ausgewählte Fälle, die gegen die gewöhnliche Therapie resistent sind und auch für gewisse Fälle der Spätperiode, z. B. die quälenden tabischen Erscheinungen, erreicht doch die intraspinale Methode offenbar manchmal mehr als die intravenöse Behandlung.

Herr **Werther**-Dresden. Die Behauptung des Herrn *Kyrle*, daß pathologischer Liquor im Frühstadium durch intravenöse Behandlung nicht saniert würde, kann nicht unwidersprochen bleiben. Wenn man so viel Zugänge als möglich im Anfang der Behandlung punktiert und nach 4 Wochen repunktiert, wie es *Werther* im Krankenhaus macht, so sieht man einen Teil der anfangs pathologischen Liquore zur Norm gekommen. Wo es nicht der Fall ist, wird die intraspinale Salvarsanverabreichung zu Hilfe gezogen.

Herr **Bloch**-Zürich. Die praktischen Resultate, welche *Gennerich* mit der intralumbalen Behandlung erzielt hat, sind zweifellos außerordentlich interessant und, wenn sie sich in großem Umfange bestätigen, von größter Bedeutung. Dagegen kommt seinem Erklärungsversuch (vermehrte Durchlässigkeit der erkrankten Gehirn- und Rückenmarkshäute) bis auf weiteres bloß der Wert einer Arbeitshypothese zu. Wenn auch eine solche vermehrte Durchlässigkeit am toten Objekt nachgewiesen ist, so will das doch nicht heißen, daß sie auch am Lebenden besteht und noch viel weniger, daß sie uns ohne weiteres die Entstehung von progressiver Paralyse und Tabes zu erklären imstande ist.

Herr **Jadassohn**-Breslau möchte davor warnen, wie es jetzt vielfach geschieht, Hypothesen ganz wie Tatsachen zu behandeln. Zu diesen Hypothesen gehört auch die Auffassung *Gennerichs* von der Entstehung der Tabes und Paralyse, sowohl was den Einbruch des Liquors als auch was die Umgestaltung der Immunitätsverhältnisse durch die Beseitigung der Hauterscheinungen bei unzureichender Behandlung angeht. Eine kritische Verwertung des tatsächlich Bekannten beweist die Richtigkeit dieser Hypothesen noch nicht. Wir legen uns jetzt im allgemeinen vielfach zu sehr auf die eine oder die andere Anschauung fest — das beweist auch der Streit zwischen denjenigen, welche zur Erklärung der Tabes und Paralyse, d. h. der am besten wohl als „parenchymatöse Nervensyphilis" bezeichneten Formen, nur die Neurotropie der Stämme, und denjenigen, welche nur die „Konstitution" gelten lassen wollen — sei es die angeborene, sei es die erworbene (wozu auch die durch Behandlung oder sonstwie bedingte individuell verschiedene Allergieentwicklung gehört). Bei einem genaueren Studium des Materials hat *Jadassohn* vielmehr den Eindruck gewonnen, daß beide Momente eine Rolle spielen können. Wir werden zunächst wohl am ehesten annehmen können, daß es nicht nur streng neurotrope und nicht neurotrope Stämme gibt, sondern daß beide durch zahlreiche Übergänge miteinander verbunden sind. Die Untersuchungen von *Plaut* und *Mulzer* scheinen ja auch die Möglichkeit nahezulegen, daß die einen in die anderen überzuführen sind. Ebenso aber ist es sehr wahrscheinlich, daß von einer hochgradigen — wie immer bedingten — Disposition zur parenchymatösen Nervensyphilis alle möglichen Übergänge bis zum ausgesprochenen Refraktärsein vorkommen. Bei einer solchen Auffassung ist es klar, daß auf der einen Seite ausgesprochen neurotrope Stämme selbst bei geringer Disposition, wenig neurotrope bei hochgradiger Disposition die Erkrankung bedingen können — d. h. es wird erklärt sowohl das Zusammenvorkommen parenchymatöser Fälle bei gleicher als auch das consanguiner Fälle bei differenter Infektionsquelle. Selbstverständlich ist es auch bei einer solchen Hypothese notwendig, sowohl die Eigenschaften der neurotropen Stämme als auch die Komponenten der Disposition im einzelnen aufs sorgfältigste zu erforschen.

Herr **Gennerich: Schlußwort.**

Die Anfrage, ob der von mir bei den metaluetischen Krankheitsvorgängen demonstrierte Diffusionsvorgang als eine Hypothese anzusehen sei und von mir nur als solche angesprochen würde, muß ich entschieden verneinen. Die Tatsache der Liquordiffusion bei den metaluetischen Prozessen war schon nach den zehnjährigen klinischen Erfahrungen bei der endolumbalen Salvarsanbehandlung so deutlich und

einwandfrei feststellbar (siehe Dermatol. Zeitschr. 1915, Heft 12), daß man unmöglich an ihr vorübergehen konnte. Da jedoch die meisten Syphilidologen meinen Versuchen und Behandlungswegen noch völlig fernstehen und noch über keine eigenen Erfahrungen verfügen, so will ich hier die wichtigsten klinischen Beobachtungsergebnisse nochmals kurz wiederholen.

1. Gibt man älteren Fällen von ataktischer Tabes oder Myelitis die für ein gesundes Rückenmark gut verträgliche endolumbale Dosis von 1,8 mg. auf 80 ccm Liquor, so treten schwere Lähmungserscheinungen im Bereiche der unteren Extremitäten, Blase und Mastdarm ein. In solchen Fällen muß also der salvarsanisierte Liquor besonders leicht und ausgiebig durch die erkrankte Pia hindurch zu den Leitungsbahnen vordringen und diese chemisch schädigen. Mit anderen Worten, die Pia ist über den metaluetischen Krankheitsherden erheblich leichter für den Liquor durchlässig als bei einem gesunden Rückenmark.

2. Wurde bei der endolumbalen Behandlung eines Paralytikers mehr Flüssigkeit reinfundiert, als der Lumbalsack vorher gefaßt hatte, so zeigen sich zunächst Symptome eines akuten Hirnödems, Bewußtseinsstörung, Krampfzustände, Atem- und Kreislaufstörung. Außerdem verschlimmert sich späterhin das paralytische Krankheitsbild, weil durch das Hineindrücken größerer Flüssigkeitsmengen am Krankheitsherd tiefergehende Ernährungsstörungen entstanden sind, welche den Spirochäten neues parenchymatöses Terrain erschließen. Derartige Verschlimmerungen durch eine falsche endolumbale Technik lassen sich aber wieder ausgleichen, wenn möglichst bald bei den nächsten endolumbalen Behandlungen ein großer Teil der entnommenen Liquormengen fortgegossen wird. Die Nützlichkeit großer Liquorentnahmen ist ja auch schon andernorts bestätigt worden (Behr-Opticusatrophie). Auch ist chemisch ein größerer Wassergehalt des paralytischen Gehirns, Abnahme der Lipoidsubstanzen (parenchymatöses Gewebe) und eine Vermehrung des Proteinkörpergehaltes (Gliawucherung) festgestellt worden.

3. Die seit altersher bekannte Nutzlosigkeit oder geringe Wirksamkeit der Allgemeinbehandlung bei metaluetischen Prozessen erscheint ohne weiteres verständlich, wenn man sich die hochgradige Verwässerung des Gewebssaftes der Pia und des Parenchyms durch die Liquordiffusion vergegenwärtigt. Beobachtet man dann aber auf der anderen Seite, wie eine einzige endolumbale Doppelpunktionsbehandlung mit 2—3 mgr. Salvarsan als cerebrale Dosis bei einer frischen Opticusatrophie den Schleier vor dem Auge binnen 24 Stunden fortzieht und wieder normale Sehleistung herbeiführt, so ist es doch ein großes Wagnis, dann noch das Eindringen des hochkonzentrierten und durch eine besondere Technik nach oben gebrachten Salvarsanliquorgemisches in den erkrankten Sehnerven selbst in Abrede stellen zu wollen.

Derartige klinische Tatsachen, die durch Wiedergabe analoger Behandlungsergebnisse bei der Doppelpunktionsbehandlung der inzipienten Paralyse beliebig vermehrt werden könnten, lassen sich doch nicht ohne weiteres als hypothetische Beobachtungen aus der Welt schaffen. Sie erweisen doch ganz unzweifelhaft, daß wir auf dem endolumbalen Wege durch die erkrankte Pia hindurch direkt an den Parenchymprozeß herankommen und hier wenigstens bis zu einer gewissen Tiefe eine wirksame Salvarsankonzentration entfalten können.

Auf die sonstigen, sich aus den Liquordauerkontrollen massenhafter Fälle ergebenden Hinweise auf die Liquordiffusion bei den metaluetischen Prozessen und ihren Vorstadien will ich heute nicht weiter eingehen, sondern auf die ausführlichen Erörterungen in meinem Buche über die Syphilis des Centralnervensystems verweisen.

M. H.! Wenn ich Ihnen nun heute als ein Produkt unserer systematischen Verfolgung der klinischen Beobachtungen und Feststellungen auch an histologischen Präparaten von einer Reihe von pathologischen, bzw. normalen Fällen gezeigt habe, wo eine endolumbal infundierte chemische Lösung im Nervengewebe nachweisbar ist, so können doch auch diese am anatomischen Präparat objektiv wahrnehmbaren Befunde schwerlich als hypothetischer Natur angesprochen werden. Sie zeigen jedenfalls, daß die gesunde Pia das Chemikalium zurückhält, während die kranke Pia über den Metaluesherden das Chemikalium schon bei normalem Liquordruck in ausgiebigster Weise direkt in das Parenchym hindurchtreten läßt. Was aber für das Chemikalium, und zwar für den in der Pia und im Nervenparenchym entstandenen Niederschlag aus den Präparaten ersichtlich ist, muß natürlich auch für den Liquor selbst gelten, daß er nämlich bei normalem Druck ständig zu den Krankheitsherden hindurch diffundiert.

Die Tatsache der Liquordiffusion läßt sich somit auch anatomisch nicht mehr ableugnen. Wenn trotzdem *Nonne* und seine Schüler über die ätiologische Bedeutung der Liquordiffusion bei der Pathogenese der metaluetisehen Prozesse noch eine schroff ablehnende Haltung einnehmen, so erklärt sich das eben daraus, daß ihnen ihr rein neurologisch psychiatrisches Krankenmaterial, ihre rein anatomische Betrachtungsweise und ihre einseitige therapeutische Einstellung einen völligen Einblick in die Biologie des Syphilisvirus, in das Allergieproblem bei den verschiedenartigsten Infektionen und in die Wirkungsweise unserer neuesten endolumbalen Technik nicht ermöglicht. Auch darin kann ich *Nonne* nicht folgen, daß er die Schlafkrankheit klinisch, biologisch und anatomisch mit der Paralyse in gleiche Reihe stellt oder beide als sehr nahe verwandte Krankheitsvorgänge anspricht, die ätiologisch nach gleichen Gesichtspunkten angefaßt und beurteilt werden müßten. Nach meinen klinischen Erfahrungen über Schlafkrank-

heit in Portug.-Loanda (bei dem vielseitigen Krankenmaterial von *Ayres Kopke*), nach den damaligen Liquorbeobachtungen und endlich nach den späterhin mir zugänglich gewordenen anatomischen Bildern sehe ich neben gewissen analogen Beobachtungen doch auch recht wesentliche Unterschiede, die eine einheitliche Beurteilung, wie ich andernorts noch weiter ausführen werde, nicht zulassen. Klinisch sieht jedenfalls eine Reihe von psychiatrisch wohlbekannten Krankheitsbildern der Paralyse weit ähnlicher als gerade die Schlafkrankheit. Vor allem halte ich auch eine ausgiebigere Liquordiffusion ins Parenchym bei der Schlafkrankheit wegen des Fortbestandes ausgedehnter infiltrativer Entzündungen im Parenchym für sehr unwahrscheinlich, während bei der Paralyse die durch Liquordiffusion bewirkte hochgradige Verwässerung und Ernährungsstörung des Nervengewebes das pathologisch-anatomische Bild der primären Nekrose ebenso erklärt, wie das Überwandern der Spirochäten auf das sonst für sie unzugängliche Terrain.

M. H.! Die heutige Demonstration zeigt Ihnen also auch am anatomischen Präparat die Liquordiffusion in das metaluetische Gewebe, und zwar ausschließlich in dasselbe. Es dürfte doch völlig gleich sein, ob die Diffusion mit einer chemischen Lösung oder nur mit Liquor vor sich geht, wenn nur der Liquordruck den physiologischen Verhältnissen entspricht, und wenn alle normalen Hirnteile vom Diffusionsniederschlag freibleiben. Auch postmortale Veränderungen, die eine Durchlässigkeit der Pia begünstigen könnten, sind auszuschließen, weil die gesunde Pia undurchlässig bleibt. Die vorhin berichteten, längst bekannten klinischen Tatsachen über die Liquordiffusion an den metaluetischen Krankheitsherden decken sich also vollkommen mit den hier heute demonstrierten anatomischen Befunden.

Zum leichteren Verständnis der biologischen Vorgänge, die beim anergischen Syphilisverlauf zur Liquordiffusion und damit zur Metalues führen, möchte ich auf meine Stockholmer Vorträge (Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 25 u. 42) hinweisen.

Unsere neueren Feststellungen beleuchten auch die bei der endolumbalen Salvarsanbehandlung vorhandenen Gefahren, sie geben eine Erklärung für die schweren Rückenmarksschädigungen durch Dosierungen, welche nur bei einer intakten, undurchlässigen Rückenmarkspia statthaft sind. Die genaue Kenntnis des Liquordiffusionsvorganges ist die Grundlage und erste Vorbedingung für eine exakte endolumbale Dosierung bei den verschiedensten cerebralen und spinalen Krankheitsprozessen. Es ist nicht ratsam, sich mit der endolumbalen Behandlung zu befassen, bevor man mit der von uns angegebenen Metaluesgenese und damit mit den grundlegenden Gesichtspunkten für die endolumbale Dosierung völlig vertraut ist.

Die Anregung von Herrn *Bruhns*, auch dem Ependym der Hirnventrikel unsere Aufmerksamkeit zuzuwenden, ist dankbar zu begrüßen. Es ist durchaus nicht unwahrscheinlich, daß sich auch hier bei den metaluetischen Prozessen am Gehirn der gleiche Diffusionsvorgang im Ependym wie in der Pia herausgebildet hat.

Demonstrationen.

59. Herr **Heuck**-München:

1 Fall von *universeller Sklerodermie.*

2 Fälle von *Morbus Recklinghausen.*

1 Fall von *Ulerythema oophryogenes*, seit 4 Jahren bestehend, Therapie, auch Röntgen, bisher ergebnislos.

1 Fall von *Lichen albus* (Stirne, Rücken, Brustbein-Nabelgegend).

1 Fall von *Xanthoma tuberos. multiplex* (Ellenbogen, Knie).

1 Fall von *Xanthoma tuberos. multiplex.*

Beginn vor 3 Jahren, allmählich zunehmende Eruptionen an der Schulter, Rücken, Gesäß, Unterbauchgegend, Ellenbogen, Handflächen, Kniegelenkgegenden. Befund an inneren Organen o. B. Besonderes Interesse bietet der außerordentlich *hohe Cholestearingehalt des Blutes*, nämlich 700 mg-% gegenüber einem Normalwert von 140—160 mg in 100 cbm Serum (nach *Autenrieth* und *Funk*), und zwar sowohl bei Normalkost wie bei 100 g Butterzulage. Nach vergeblichen therapeutischen Versuchen durch Änderung der Nahrung (Fettverminderung, keine Eier usw.) sind Versuche eingeleitet mittels Boldoa fragans als Tee und Tinktur, ein Präparat, das erfahrungsgemäß durch erregende Wirkung auf die Leber Zerstörung der in ihr abgelagerten Cholestearinfette bewirken soll.

1 Fall *zur Diagnose.*

Kind, 10 Jahre alt, 2 Geschwister gesund, eins 2 Jahre alt +, hatte Wolfsrachen und Hasenscharte. Vom 2. Lebensjahr an kränklich, konnte wegen heftiger Schmerzen an Armen und Beinen und Schwellungen an diesen nicht laufen. Hautausschlag begann mit dem 2. Lebensjahr, 14 Tage nach Masern heftige Schmerzen, neuerdings an Armen und Beinen und hochgradiges schmerzhaftes Anschwellen der Haut. Zur Zeit folgender Befund: Blaurote Verfärbung sowie teigige Schwellung und Infiltration im Gesicht, an Hals, Händen und Vorderarmen sowie an Füßen und Unterschenkeln. Überallhin annuläre papulöse Infiltrate sich erhebend. An Fingern und Zehen, Streckseite, zahlreiche punktförmige blaurote Hautblutungen, z. T. mit kleinen warzigen Excerescenzen untermischt, ebensolche Blutpunkte und Wärzchen an den Augenlidern. Urinbefund o. B. Blutbefund: 79% Hb. Leukocyten 8200, Erythrocyten 7 200 000, Polyn. 63%, Lymphocyten 36%, Eosinophilen 1%. Abdomen stark aufgetrieben, Leberrand am Rippenbogen fühlbar, etwas Milztumor. Auch psychische Störungen: Überängstlich, auffallend tiefe Stimme, Satzbildung mangelhaft. Oft nur mit List und Geduld zur Nahrungsaufnahme zu bewegen, ißt nur bestimmte Speisen. WaR. negativ, Pirquet negativ. Als Diagnose wird ein Tuberkulid vermutet: Angiokeratom an Händen und Füßen sowie ein Erythema pestans mit sarkoiden annulären papulösen Infiltraten der Haut. Das histologische Bild ist nicht eindeutig. Fall wird ausführlich anderwärts veröffentlicht.

60. Herr **Hunold**-München: **Zwillingspathologische Untersuchungen der Mundhöhle.**

Mit Unterstützung von Herrn Dr. *Siemens* habe ich bei 140 Zwillingen den Befund über das Gebiet der Mundhöhle aufgenommen. Unter den untersuchten Kindern befinden sich 44 *Paare eineiiger Zwillinge.* Auf meine Befunde im einzelnen kann ich an dieser Stelle nicht eingehen. Ich möchte daher nur ein paar Worte über einige instruktive Fälle sagen, die ich gleichzeitig demonstriere.

Im ersten Fall handelt es sich um 16jährige Knaben, bei denen ich ein *Fehlen der seitlichen oberen Schneidezähne* konstatieren konnte. Es ist das eine Anomalie, die schon mehrfach auf kongenitale Lues zurückgeführt wurde. Das übereinstimmende Auftreten dieser Anomalie bei eineiigen Zwillingen spricht jedoch für erbliche Bedingtheit.

Im zweiten, dritten und vierten Fall fand ich das Vorhandensein eines *Trema* oder *Diastema,* d. h. eines abnorm großen Zwischenraums zwischen den oberen mittleren Schneidezähnen. Für diese Anomalie ist mehrfach Erblichkeit angenommen worden. Unsere Fälle zeigen jedoch, daß die Verhältnisse nicht so einfach liegen, denn während in dem einen Fall ein sehr ausgesprochenes Trema bei beiden Zwillingen besteht (was allerdings für Erblichkeit sprechen würde), treffen wir in den beiden anderen Fällen das Trema nur bei einem der Zwillinge an, während der andere eine enge Zahnstellung zeigt. Die Annahme der Erblichkeit trifft also beim Trema offenbar nur für einen Teil der Fälle zu.

Unser fünfter Fall zeigt bei 13jährigen Knaben eine Anomalie am Gaumen, nämlich *symmetrische kleine Foramina neben der Raphe palati mediana* an der Übergangsstelle vom harten zum weichen Gaumen. Die seltene Anomalie ist bei beiden Zwillingen in übereinstimmender Weise vorhanden; das spricht in hohem Maße für erbliche Bedingtheit. Die Richtigkeit dieses Schlusses konnten wir dadurch sichern, daß es uns gelang, beim Vater der Knaben dieselbe Anomalie aufzufinden. — Bei einem der beiden Knaben konstatierten wir außerdem einen *Riesenwuchs des oberen linken Eckzahnes.* Der Zwillingsbruder zeigt keine entsprechende Anomalie.

Diskussion.

Herr **Jadassohn**-Breslau. 1. Es ist wohl die Differentialdiagnose zwischen Mycosis fungoides und Lupus erythematodes zu stellen; aber sowohl das histologische Bild als das fehlende Jucken und die Art der Beteiligung der Lippen scheinen mir in letzterem Sinne zu sprechen. 2. Ich würde nach der flüchtigen histologischen Untersuchung und nach dem klinischen Bild ein juveniles lichenoides Xanthom diagnostizieren.

Herr **Kyrle**. *Kyrle* möchte auf Grund der histologischen Präparate den Fall, der klinisch zweifellos manche Ähnlichkeit mit dem *Boeck*schen Lupoid aufweist, doch nicht demselben zugerechnet wissen. Die anatomischen Verhältnisse passen in keines der Stadien beim *Boeck*schen Lupoid hinein, weder des Frühstadiums noch der Späterscheinungen. Das Festhalten an der histologischen Struktur zur Identifizierung des *Boeck*schen Lupoids muß dermal aber noch aufrecht erhalten werden. Die histologischen Veränderungen in dem vorgeführten Fall sprechen nicht gegen Mycosis fungoides.

Herr **Arzt**-Wien. In dem vorgestellten Falle dürfte es sich um ein sogenanntes Xanthoma juvenile handeln, und erlaube ich mir, auf den einen Fall, welchen ich in meiner Xanthompublikation verarbeitet habe, hinzuweisen. An einzelnen Efflorescenzen tritt ja, insbesondere bei Spannung der Haut, eine deutliche Gelbfärbung zutage. Daß im histologischen Bilde bis jetzt keine doppelbrechenden Substanzen gefunden wurden, spricht insofern nicht gegen diese Diagnose, da es davon abhängt, ob die *entsprechenden* Partien histologisch verarbeitet wurden. Gerade der Fall von *Xanthoma areolare multiplex Riehl* zeigt bei der histologischen Untersuchung neben vollkommenem Mangel von doppelbrechenden Substanzen an anderen Stellen dieselben außerordentlich reichlich.

Fünfte Sitzung.

Mittwoch, den 23. Mai, 9 Uhr vormittags im Anatomischen Institut.

Der Vorsitzende gibt der Versammlung den Tod des Direktors des Anatomischen Instituts, Herrn Geheimr. Prof. *Rückert*, bekannt. Er gibt der tiefen Trauer des Kongresses über dieses Ereignis Ausdruck, die Versammlung erhebt sich zur Ehrung des Verstorbenen und zum Zeichen der Trauer von den Sitzen.

---

61. Herr **Ramel**-Zürich: **Zur Pathogenese des Lupus erythematodes.**

Die Ätiologie und Pathogenese des Lupus erythematodes bildet noch heutzutage ein Rätsel, von dessen Lösung wir, trotz der bald unübersehbaren Anzahl der diesbezüglichen Arbeiten, noch weit entfernt sind. Es ist bekanntlich vor allem ein Problem, das die Dermatologen, die sich mit der Erforschung dieser Krankheit abgegeben haben, immer und immer wieder beschäftigt hat, das sind die Beziehungen des Lupus erythematodes discoides zum Tuberkelbacillus.

Den zahlreichen positiven klinischen und experimentellen Daten (vgl. *Jadassohn*, *Gougerot*, *Ehrmann*, *Bloch* und *Fuchs* usw.) gegenüber stehen auch wieder viele vollständig — oder wenigstens anscheinend — negative Befunde, so daß die Frage, ob der Lupus erythematodes eine rein tuberkulöse Ätiologie hat, oder ob wir in ihm ein klinisch-histologisches Syndrom mit verschiedener Ätiologie sehen müssen, heute noch nicht spruchreif ist.

Unsere eigenen Erfahrungen und Studien an der Zürcher Dermatologischen Klinik, die über ein relativ sehr großes Material von L. e. verfügt, haben uns in der Annahme der rein tuberkulösen Ätiologie immer mehr bestärkt. Es ist uns zwar auch nicht möglich, das für jeden einzelnen Fall strikte zu beweisen, aber die Zahl der mit anderen, sicher Hauttuberkulosen (meist papulo-nekrot.), Lungen- und Drüsentuberkulose kombinierten sowie diejenige der auf Tuberkulin (allgemein und lokal) positiv reagierenden ist doch so groß, daß ein *zufälliges* Zusammentreffen wenigstens für diese Fälle ausgeschlossen werden muß. Und andererseits hat die Hypothese, daß der L. e. keine ätiologische Einheit, sondern eine bloße Reaktion darstellt — so sehr sie logisch dem jetzigen Stand der Frage entspricht —, angesichts der klinischen und histologischen Einförmigkeit und Eigentümlichkeit des L. e. doch etwas Gezwungenes und Unbefriedigendes an sich.

Für die Anhänger der tuberkulösen Natur des L. e. sowie überhaupt für alle Einzelfälle, die mit großer Wahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit dem Tuberkelbacillus stehen, bleiben aber immer noch sehr große Schwierigkeiten in der Pathogenese des L. e. bestehen. Es kommen hier vor allem zwei Punkte in Betracht:

1. Welches ist der Grund dafür, daß der Bacillus, falls er eine ätiologische Rolle spielt, so schwierig resp. unmöglich sich nachweisen läßt?
2. Warum weist das histologische Bild des L. e. nie, so viele Fälle man auch daraufhin untersuchen mag, die Züge des klassischen Tuberkels, sondern stets nur das einförmige Lymphocyteninfiltrat auf?

Auf diesen letzten Punkt möchte ich noch in der vorläufigen Mitteilung etwas näher eingehen.

Zwei Annahmen sind zur Erklärung dieser histologischen Eigenart des L. e. gemacht worden: Entweder können der Tuberkelbacillus und seine Produkte, die im Spiele sind, dieselben sein, wie wir sie bei den übrigen Hauttuberkulosen antreffen, aber die Reaktionsweise des Terrains gegenüber dem Tuberkulosebacillus ist beim L.-e.-Kranken eine andere, oder umgekehrt, das Terrain ist normal, aber es handelt sich um eine andere Varietät oder um eine biochemische Änderung des Erregers (z. B. Bacillus ohne Fetthülle).

Zur Entscheidung der Frage, ob eine Terrainmodifikation vorliegt (die sich natürlich im Wesen nur auf die Haut beziehen könnte, da in der Drüse und in den visceralen Organen der L.-e.-Kranken, falls sie tuberkulös sind, die Struktur nicht von klassischen abweicht), haben wir Alttuberkulin in die gesunde und kranke Haut der L.-e.-Kranken injiziert und die dabei auftretenden Reaktionsvorgänge histologisch verfolgt.

Wir sind insbesondere von dem Standpunkt ausgegangen, den *Zieler* in seinen wertvollen und sorgfältigen Studien demonstriert hat, daß die

Tuberkulinreaktion eine streng spezifische ist. Wir haben also angenommen, daß diese letzte, sei sie als lokale, allgemeine oder als Herdreaktion betrachtet, nur bei tuberkulösen Menschen oder bei, durch überstandene Tuberkulose allergisch gewordenen Individuen vorkommt. *Jadassohn* hat zwar positive Reaktion auf *Morosche* Tuberkulinsalbe neben L.-e.-Fällen auch in gewissen acneiformen Syphiliden beobachten können, die ihn logischerweise zum Begriff einer Gruppenreaktion für das Tuberkulin geführt haben. Von dieser sehr interessanten Tatsache muß ich aber momentan absehen.

Wie *Bandler* und *Kreibich*, dann *Zieler*, *Lewandowsky* u. a. es bewiesen haben, sind die positiven cutanen und intracutanen Tuberkulinreaktionen histologisch durch die Bildung einer lokalen, tuberkuloiden Struktur gekennzeichnet. Diese erfolgt aber nur allmählich und kommt erst einige Wochen nach der Impfung zum Vorschein, je nach dem angewendeten Tuberkulin und dem reagierenden Individuum.

Bloch und *Fuchs* andererseits haben bei L.-e.-Patienten aus den Herden Extrakte gewonnen, die, diesen Patienten selber und anderen, sicher tuberkulösen Patienten intracutan eingespritzt, positive, tuberkulinähnliche Reaktionen ergaben, indem sie zur Bildung einer typischen tuberkuloiden Struktur führten.

Wir haben zuerst die Empfindlichkeit und die entsprechende histologische Reaktionsweise der gesunden Haut unserer L.-e.-Patienten nachgeprüft, um insbesondere die folgende Frage zu beantworten: Weist die gesunde Haut in ihrem Reaktionsmodus dem Tuberkulin gegenüber eine spezielle Umstimmung, die nur bei L.-e.-Patienten vorkommt, auf?

So haben wir bei 12 L.-e.-Patienten die intracutane Tuberkulineinspritzung am Oberarm nach *Mantoux* vorgenommen, und es wurde jedesmal die folgende Skala angelegt: $^1/_{10}$ ccm einer $^1/_{100}$—$^1/_{1000}$—$^1/_{10000}$ A.-T.-Lösung, dann NaCl zur Kontrolle.

2 Fälle haben makroskopisch keine Reaktion gezeigt. Bei den anderen dagegen ist eine positive Reaktion aufgetreten, die im Durchschnitt ihr Maximum in 48—72 Stunden erreichte. An der mit $^1/_{100}$ A.T. behandelten Stelle trat die Reaktion unter Form einer lebhaft roten, derben, deutlich erhabenen Papel, deren Umfang zwischen 2 und 8 cm maß, auf. Diese Papel wies an der Peripherie einen entzündlichen, diffusen Halo mit unscharfer Abgrenzung und im Zentrum eine hellgelbe Blase auf. Bei 2 Fällen haben wir daneben eine allgemeine und eine Herdreaktion notiert.

Die intracutane Tuberkulinreaktion der L.-e.-Patienten war in klinischer Hinsicht der von sicher Hauttuberkulösen vollkommen ähnlich, und diese Ähnlichkeit haben wir auch im histologischen Bilde verfolgen können, indem wir die A.-T.-Papel von L.-e.-Patienten und Haut-

tuberkulösen (papulo-nekrotische Tuberkulide) in gleichem Abstande nach der Impfung histologisch untersuchten. In beiden Kategorien ist eine tuberkuloide Struktur allmählich entstanden, die mehr oder weniger rasch, je nach der Intensität der Reaktion zum Vorschein kam.

Bei den Probeexcisionen, die durchschnittlich 6—12 Wochen nach der Impfung vorgenommen wurden, haben wir das folgende histologische Bild wahrnehmen können:

Unter einer dünnen, zum Teil verstrichenen Epidermis sind scharf umgrenzte, etwas polycyclische Herde, die in dem straffen, narbigen Corion tief eingelagert sind. Es sind zusammenhängende Nester, die, aus epitheloiden Zellen bestehend, von einem Lymphocytenwall umgeben sind und im Zentrum hier und da Riesenzellen aufweisen. Diese letzteren können aber fehlen, und die gut abgegrenzten Epitheloidzellennester erinnern dann an das *Boeck*sche Sarkoid. Die große Mehrzahl der Epitheloidzellen spricht jedenfalls deutlich für die tuberkulöse Struktur.

Wie wir sehen, reagiert die makroskopisch gesund aussehende Haut der L.-e.-Patienten auf A. T. im gegebenen Fall genau in der gleichen Weise wie die gesund aussehende Haut von allergischen, sicher Tuberkulösen.

Wir haben ferner die Wirkung des A. T. auf die L.-e.-Herde selbst geprüft mit der besonderen Absicht, zu untersuchen, ob etwa die von L. e. befallene Haut, deren histologisches Bild von den sicher tuberkulösen Dermatosen so verschieden ist, die Fähigkeit verloren hat, auf A.-T.-Einverleibung mit der Bildung eines tuberkuloiden Gewebes zu antworten. Zu diesem Zwecke haben wir A. T. intracutan in den L.-e.-Herd selbst eingespritzt, und zwar im Anfang 0,1 mg, dann später 1 mg.

Von den Fällen, die in dieser Weise behandelt worden sind, haben 2 klinisch gar keine Reaktion gezeigt. Bei den 7 anderen trat 4mal die intrafokale Reaktion mit annähernd der gleichen Intensität, wie sie in der gesunden Haut bestand, auf. In 3 Fällen fiel sie dagegen bedeutend stärker aus.

Der klinische Verlauf der intrafokalen Reaktion im Herde selbst erinnerte an den der intracutanen Einspritzung in die gesunde Haut: 24—48 Stunden nach der Impfung trat eine deutliche Rötung und Schwellung des L.-e.-Herdes auf, die bis zur Blasenbildung führte. Im Laufe der folgenden Tage werden die follikulären Schuppen zum Teil abgestoßen. Die entzündlichen Erscheinungen gingen meistens innerhalb 3 Wochen zurück; an ihrer Stelle trat eine deutliche Besserung, in einigen Fällen sogar eine Heilung der behandelten Herde. Nach Ablauf der makroskopischen Reaktion, d. h. 14—21 Tage nach der Einspritzung haben wir dann in 6 Fällen eine Probeexcision in den betreffenden Herden vornehmen können. *Die histologische Untersuchung ergab stets das Bild eines tuberkuloiden Gewebes.* Diese tuberkuloide Struktur ist

mehr oder weniger ausgeprägt, je nach dem Intensitätsgrade der Reaktion und je nach dem Abstand zwischen der Einspritzung und der Probeexcision. Deshalb können wir auch die verschiedensten histologischen Stadien der Umwandlung von einer akuten unspezifischen Reizung bis zur Bildung eines typischen tuberkuloiden Gewebes konstatieren: im Anfang akute Entzündung, Ödem, Leukocytenauswanderung, später Anhäufung von kleinen Lymphocyten in Nestern und endlich Bildung von Epitheloidzellen, Auftreten von tuberkuloiden Knötchen mit Riesenzellen und evtl. Nekrose im Zentrum. Ein solches Bild können Sie an den beiliegenden Präparaten, die einer stürmischen intrafokalen Reaktion, die nach 14 Tagen excidiert wurde, entstammen, sehr schön konstatieren. Die ganzen Cutis und Subcutis sind von einem tuberkuloiden Gewebe durchsetzt, das gegen die obere Schicht des Corions zu an manchen Stellen die Form eines Lupusknötchens annimmt. Die Retezapfen der Epidermis sind zum Teil von ihrem Verband gelöst. Man erkennt nur noch vereinzelte Schweißdrüsenlumina, die im Begriff sind, zu verschwinden. Es ist uns regelmäßig aufgefallen, daß sehr früh nach der Tuberkulinimpfung, neben den akuten entzündlichen Erscheinungen, die sich im Stratum papillare abspielen, eine dichte Ansammlung von Lymphocyten um die Schweißdrüsen herum auftritt, die diese letzteren zum Schwinden bringt, ehe man noch die leiseste Andeutung einer tuberkuloiden Struktur wahrnehmen kann.

Wie wir sehen, kann also die gesunde und kranke Haut der L.-e.-Kranken histologisch in der gleichen Weise wie die Haut echter klassischer Hauttuberkulöser auf Tuberkulin reagieren, indem früher oder später nach der Impfung allmählich das Bild eines typischen tuberkuloiden Gewebes entsteht.

Wir dürfen also den Schluß ziehen:

Wird L. e. als eine Dermatose tuberkulöser Natur aufgefaßt, so kann seine histologische, von den sicheren Tuberkulosen so verschiedene Struktur nicht auf eine besondere Umstimmung der Haut zurückgeführt werden. Vielmehr muß man die Ursache dieser histologischen Eigenart in einer Besonderheit des Virus selbst suchen. (Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind im Gang.)

Diskussion.

Herr **Volk**-Wien. Von ähnlichen Erwägungen wie *Ramel* ausgehend, kam ich bei schon vor längerer Zeit angestellten Untersuchungen auch zu dem Resultate, daß sich die Pirquetpapel sowohl in der Nähe eines Erythematosusherdes als auch entfernt davon histologisch ganz so verhält wie bei einem Lupus vulgaris; eine besondere Reaktionsweise der Haut des Erythematosuspatienten ist demnach nicht anzunehmen.

Ich erlaube mir an der Hand der Röntgenplatte über Knochenbefunde zu berichten, wie sie bisher, soweit mir bekannt, bei dieser Erkrankung nicht be-

schrieben sind. Die Patientin leidet an einem schweren L. erythematosus besonders des Gesichtes, der Hände und Füße, doch finden sich auch sonst zerstreute Herde. — Die Finger sind verdickt offenbar durch Schwellung der Weichteile. Die Röntgenaufnahme ergibt im wesentlichen folgenden Befund: Nebst Atrophie aller dreigliedrigen Finger der rechten Hand ist die Corticalis in der distalen Hälfte der Grundphalanx des zweiten Fingers aufgefasert, die Spongiosa grobmaschig umgebaut, so daß der Unterschied zwischen Compacta und Spongiosa vollständig verwischt ist. Im Köpfchen ein reiskorngroßer, unscharf begrenzter Aufhellungsherd, zwei kleinere, scharf begrenzte etwas distal, unmittelbar subcortical. Der 5. Finger zeigt ähnliche Veränderungen wie der zweite, in der Grundphalanx eine zentrale Aufhellung. Am Nagelglied des Daumens volar ein *kleiner Defekt* in der Compacta. Links finden sich ähnliche Veränderungen wie rechts, eine zentrale Aufhellungszone ist nur undeutlich an der Grundphalanx des 4. Fingers zu sehen. Die Befunde wurden im Röntgeninstitute vom Kollegen *Haudek* verifiziert.

Diese Knochenerkrankungen, wenn auch in unserem Falle erst wenig, doch deutlich ausgebildet, erscheinen mir deshalb bedeutungsvoll, weil sie denen an die Seite zu stellen sind, welche *Kren* bei einer abgeschwächten Tuberkulose, eine Reihe von Autoren beim Sarkoid Boeck beschrieben haben, und von denen ich eine Anzahl von Röntgenbildern auf dem letzten Kongresse in Hamburg zeigen konnte. *Jüngling* bezeichnete die Affektion als Ostitis multiplex cystica tuberculosa. Die nahe Beziehung zwischen Lupus erythematosus und Tuberkulose erhält durch unseren Knochenbefund vielleicht eine neue Stütze. Nach der großen Arbeit von *Ehrmann* und *Falkensteiner* wäre wohl die tuberkulöse Ätiologie des Erythematosus erwiesen.

Unsere Patientin bot auch das Bild der Überempfindlichkeit gegenüber Chinin, nicht nur bei cutaner, sondern auch bei intravenöser Applikation, wobei sich die Dermatitis in erhöhtem Grade, ja fast ausschließlich an den krankhaft veränderten Hautpartien besonders des Gesichtes geltend machte.

Kurz sei erwähnt, daß wir in letzter Zeit ein etwas modifiziertes *Holländersches* Verfahren beim L. e. versuchen, indem wir die von *Finger*, *Kyrle*, *Oppenheim* und *uns* beobachtete Wirkung der Mirioninjektionen auf die Erkrankung durch gleichzeitig mehrmals täglich vorgenommene Pinselungen der Plaques mit 20 bis 30proz. *alkoholischer* Chininlösung unterstützen. Ein oft sehr günstiger Effekt ist unverkennbar, doch bleibt die Rückbildung oft an einem Punkte stehen, und es müssen dann anderweitige Verfahren einsetzen.

Herr **Falkenstein** weist darauf hin, daß bereits in der Arbeit *Ehrmann-Falkenstein* ein Fall von akutem Lupus erythematodes beschrieben ist, bei dem schwerste tuberkulöse Wirbelsäulenveränderungen vorhanden waren.

Herr **Jadassohn**-Breslau. Ich kann die Bemerkung *Volks*, als wenn jetzt die tuberkulöse Ätiologie des Lupus erythematodes so gut wie allgemein rückhaltlos angenommen sei, nicht unwidersprochen lassen. Alle Erfahrungen — die literarischen und die eigenen — haben seit meinem Tuberkulidreferat auf dem Wiener Kongreß (1913) nichts erbracht, was mich von dem damals eingenommenen Standpunkt hätte abbringen können. Danach ist auch jetzt noch die von mir ausgesprochene Hypothese, daß das Symptomenbild des Lupus erythematodes auf verschiedener ätiologischer Grundlage entstehen kann, berechtigt, und sie ist heuristisch unzweifelhaft am brauchbarsten. Sind aber alle oder ist ein größerer oder kleinerer Teil der Fälle von Lupus erythematodes mit der Tuberkulose kausal verknüpft, so werden Untersuchungen wie die *Ramels* und Wiederholungen der früheren Versuche von *Bloch* und *Fuchs* uns allmählich dem Verständnis dieses Zusammen-

hangs näher bringen. Weder die später zu veröffentlichende Zusammenstellung *Martensteins* über die röntgenologischen Lungenbefunde unserer Lupus-erythematodes-Patienten, noch unsere neuesten Erfahrungen bei Lupus erythematodes acutus sind geeignet, die prinzipiell tuberkulöse Natur des Lupus erythematodes zu beweisen.

Herr P. Wichmann-Hamburg. Fälle, in welchen wir im Lauf der Jahre einen Übergang eines Lupus erythematosus in einen Lupus vulgaris oder eine andere Form der Hauttuberkulose feststellen können, sind zwar selten, aber doch sichergestellt (Bericht). Besonderes Gewicht ist hier auf die histologische Untersuchung zu legen. Kombinationen mit Drüsen- und Hauttuberkulose habe ich bei meinem Material häufig zu verzeichnen. Vergleichende Intracutanreaktion gibt oft stärkere positive Reaktion im Erythematosus gegenüber der Normalhaut, ist aber mit Vorsicht für die tuberkulöse Natur zu bewerten.

Herr v. Zumbusch (München) schließt sich der Ansicht an, daß der Lupus erythematodes keineswegs immer tuberkulöser Herkunft sei. Erstens hat er einmal Gelegenheit gehabt, die Autopsie einer Frau mit Lupus erythematodes, die an einer interkurrenten Krankheit (krimineller Abtreibungsversuch mit Perforationsperitonitis) starb, zu sehen; es konnte, trotz genauestem Suchen, in keinem Organ, eine Spur eines Tuberkuloseprozesses gefunden werden, sie war auch von blühender Gesundheit gewesen. Der Fall ist nach Erinnerung des Redners von *Kren* publiziert. Zweitens erinnert er sich an eine Reihe von Fällen, wo ohne Zweifel die Kälte den Prozeß hervorbrachte. So hat u. a. *Spiegler* seinerzeit in der Wiener dermatologischen Gesellschaft drei Straßenbahnführer gezeigt, die sehr schnell nach einer Kälteperiode im Winter an Lupus erythematodes erkrankt waren.

---

62. Herr Birnbaum-Würzburg: Die Beziehungen des Lupus erythematodes zur Tuberkulose.

Von 25 Fällen von Lupus erythematodes discoides, die einer Tuberkulinprüfung unterzogen wurden, zeigten 5 keinerlei Reaktion auf Tuberkulinzufuhr. 4 davon wurden zunächst intracutan bzw. nach *Pirquet* und dann intramuskulär mit Gaben von 3, 15 bzw. 1, 10, 40 bzw. 1, 3, 15 mg A.T. geprüft. Bei ihnen trat weder eine Allgemein- noch eine Herdreaktion am Krankheitsherde oder an den Impfstellen auf. Diese Kranken können also mit größter bzw. großer Wahrscheinlichkeit überhaupt als tuberkulosefrei angesehen werden. Der 5. Fall, der nur intramuskulär mit 1, 5, 5 und 10 mg A.T. geprüft wurde und bei dem ebenfalls keinerlei Reaktion auftrat, ist wohl — wenn vielleicht auch mit nicht so großer Wahrscheinlichkeit — ebenso zu bewerten. Bei der sehr starken Durchseuchung Unterfrankens mit Tuberkulose gehören derartige negative Befunde zu den größten Seltenheiten. Nach dem Ausfall der Tuberkulinprüfung ist bei Lupus erythematodes eine anderweitige Tuberkulose keineswegs häufiger als bei unseren sonstigen Kranken. Der Ausfall der Prüfung bestätigt außerdem die schon früher auf Grund einzelner Sektionsbefunde ziemlich sicher festgestellte Tat-

sache, daß Lupus erythematodes auch bei nichttuberkulösen Kranken vorkommt.

Vergleichende Tuberkulinprüfungen im Lupus erythematodes-Herd und in gesunder Haut, die in 20 Fällen — und zwar in 9 Fällen nach *Moro* oder *Pirquet* und in 11 intracutan — vorgenommen wurden, ergaben in 2 Fällen einen stärkeren Ausfall im Kranken, in 3 Fällen einen solchen im Gesunden. Eine ausschlaggebende Bedeutung möchten wir dieser vergleichenden Prüfung deshalb nicht zuerkennen.

Auf intramuskuläre Tuberkulinzufuhr, der zweifellos wichtigsten Untersuchungsart, trat in keinem von 23 Fällen eine Herdreaktion auf. Leider sind aber diese negativen Ergebnisse — selbst auf größere Tuberkulingaben — noch kein unbedingter Beweis gegen die tuberkulöse Ätiologie. Deshalb wurde bei 11 Fällen, die vergleichend im Herde und im Gesunden geprüft waren, später — in 3 Fällen 3 mal nacheinander — intramuskulär Tuberkulin zugeführt. Unter ihnen trat in 10 — der 11. konnte nicht genau genug beobachtet werden — stets eine positive Reaktion an der örtlich mit Tuberkulin behandelten Stelle, und zwar sowohl des Lupus-erythematodes-Herdes als auch der gesunden Haut auf, während der übrige Krankheitsherd völlig reaktionslos blieb. Dies Ergebnis spricht wohl gegen eine tuberkulöse Ätiologie des Lupus erythematodes in diesen Fällen.

Unter den letzten 11 Fällen befindet sich eine von 2 Kranken, die an getrennten Hautstellen gleichzeitig Lupus erythematodes und Lupus vulgaris hatten. Bei ihr wurde auch durch histologische Untersuchung die Verschiedenheit beider Hauterkrankungen nachgewiesen, nachdem sie bereits vor 19 Jahren an der Univ.-Hautklinik Frankfurt wegen der nämlichen Erkrankungen in Behandlung gestanden war. Auf 2 Ponndorfimpfungen trat jedes Mal eine *Reaktion an den mit Tuberkulin vorbehandelten Stellen sowohl der gesunden Haut wie des Lupus-erythematodes-Herdes und ebenso am Lupus vulgaris auf, während der Lupus erythematodes selbst völlig reaktionslos blieb.* Desgleichen fiel hier das Tierexperiment bei Serienimpfungen negativ aus. Eine gleichzeitig bestehende anderweitige Tuberkulose, selbst eine solche der Haut, kann also nach diesem völlig übereinstimmenden Ergebnis der Tuberkulinprüfung und des Tierexperimentes kaum als Beweis für die tuberkulöse Ätiologie des Lupus erythematodes herangezogen werden.

---

63. Herr **Michalik**-München: **Zur Kasuistik des Boeckschen Sarkoids.**

Ein Fall, der wegen seines Verlaufes, seines mikroskopischen Befundes und seiner Ätiologie einiges Interesse bieten kann, und der an anderer Stelle ausführlich veröffentlicht wird.

---

64. Herr Zieler: Primäres Peritheliom der Haut.

Vorführung mikroskopischer Präparate.

---

65. Herr Arzt und Herr Kumer-Wien: Über Impfscrofulodermata.

Im Laufe der letzten Jahre, vor allem aber im vergangenen Winter, hatten wir des öfteren (16 Fälle) Gelegenheit, ein ganz bestimmtes klinisches Krankheitsbild zu beobachten. Meist symmetrisch lokalisiert, und zwar entweder an den Streckseiten der Arme oder Beine, in einer zweiten Erscheinungsform symmetrisch rechts und links neben der Wirbelsäule, fanden sich lividrote, verschieden große, mitunter sogar Handtellergröße erreichende Infiltrate, welche die normale Umgebung wenig überragten und nur mäßige Entzündungserscheinungen aufwiesen. Einige dieser Herde zeigten in ihrem Zentrum Fluktuation, die mitunter einer kirschengroßen Flüssigkeitsansammlung entsprach. Die Neigung zum spontanen Durchbruch nach außen war nicht allzu groß, eröffnete man aber einen solchen Knoten, so entleerte sich eine seröse, fadenziehende, mit bröckeligen Massen untermischte Flüssigkeit. Die Höhle war von matschem Gewebe ausgekleidet. Nach einer 1—2 Wochen bestehenden, serös eitrigen Sekretion schloß sich die Wunde, das zurückbleibende lividrote Infiltrat verschwand erst nach Monaten.

Neben diesen oberflächlich gelegenen Herden kamen aber auch solche in der Subcutis gelagert, zur Beobachtung; es fanden sich dann haselnuß- bis über faustgroße, oft auch recht schmerzhafte, fluktuierende Knoten, die ebenfalls nur geringe Durchbruchstendenz aufwiesen. Die bedeckende Haut konnte mitunter gar keine Veränderungen zeigen, und wenn sie überhaupt in den Prozeß eingezogen wurde, so erfolgte dies erst in einem relativ späten Zeitpunkt. Es entwickelten sich dann Fisteln, manchmal auch kleinere Geschwüre, deren Rand von den beschriebenen, infiltrierten Hautpartien gebildet wurde. Aus einzelnen solchen tiefen Abscessen ließ sich über $^1/_4$ Liter seröser, mit Bröckeln untermischter Flüssigkeit entleeren. Die nach spontaner Abheilung zurückbleibenden Narben zeigten insofern recht oft entstellendes Aussehen, als sie an den tieferen Partien, an der Muskulatur adhärierten und häßliche Einziehungen verursachten. Drüsenschwellungen wurden bei den Patienten nicht festgestellt.

Auf therapeutische Maßnahmen jedoch (Incision, Eiterentleerung, Drainage, Höhensonne- und Quarzlampendruckbestrahlung) heilten die Veränderungen in relativ kurzer Zeit ab.

Bei einer größeren Reihe von Patienten wurden Excisionen für die histologische Untersuchung angefertigt, die im allgemeinen folgende Verhältnisse zeigten.

Die Epidermis ist im allgemeinen ohne Besonderheiten, kann aber an einzelnen Stellen der excidierten Partien fehlen, und es liegt dann das von einem mächtigen

entzündlichen Infiltrat durchsetzte Cutisgewebe, das oberflächlich von einem Fibrinbelag mit eingeschlossenen Leukocyten bedeckt ist, zutage. Während aber die oberflächlichen Lagen der Cutis fast ausschließlich nur von Rundzellen infiltriert sind, kann man gegen die Tiefe zu das Auftreten von Hohlräumen beobachten, die teilweise noch polynucleäre Leukocyten — der größte Teil des Inhaltes der Hohlräume scheint allerdings ausgeflossen zu sein — enthalten. Die Wand derselben besteht aus einem entzündlich veränderten Bindegewebe, und es überwiegen oft reichlich vorhandene Riesenzellen, die schichtenartig sogar die Auskleidung bilden. Die Kerne der Riesenzellen sind randständig, oft halbmondförmig aneinandergelagert, daneben treten auch noch epitheloide Zellen in Knötchenform auf, mitunter auch Plasmazellen.

Dieses im ersten Moment bei singulärem Auftreten vielleicht an ein Skrofuloderm erinnernde Krankheitsbild wies durch seine charakteristische Lokalisation, vor allem aber durch die symmetrische Anordnung und die Multiplizität der Herde auf eine ganz bestimmte Genese hin. Tatsächlich waren auch bei allen diesen Patienten an jenen Stellen, welche das beschriebene Krankheitsbild zeigten, subcutane Injektionen von Neutuberkulin-Bacillen-Emulsion aus dem Staatlichen Serotherapeutischen Institut in Wien vor verschieden langer Zeit vorgenommen worden. Die Ursachen, derentwegen diese Therapie durchgeführt worden ist, waren in der überwiegenden Anzahl der Fälle tuberkulöse Erkrankungen des Auges, seltener interne, spezifische Affektionen.

Eine Gesetzmäßigkeit im Ablauf konnte auch insofern festgestellt werden, als der Prozeß meistens 3—4 Wochen nach der Applikation des Präparates am Höhepunkt der Entwicklung sich befand. Durch diese Feststellung ist der Zusammenhang des beschriebenen Krankheitsbildes mit der vorangegangenen Therapie wohl zweifelsohne gegeben und muß die Verabreichung von Neutuberkulin-Bacillen-Emulsion-Injektionen in ursächlichen Zusammenhang mit diesen Beobachtungen gebracht werden. Dieser immerhin auffallende klinische Befund in Verbindung mit seiner Ätiologie warf die Frage auf, wieso es zum Zustandekommen gerade dieses betimmten, klinisch als Skrofuloderm imponierenden Krankheitsbildes komme.

Wenn auch schon *Robert Koch* das Auftreten von Abscessen an der Injektionsstelle nach abgetöteten Tuberkelbacillen beobachtete und *Behring* und auch andere nach Injektion von ähnlichem Material Abscesse erhielten, so sind doch diese Hautveränderungen, wenn man die kolossale Anzahl der durchgeführten Tuberkulininjektionen ganz im allgemeinen berücksichtigt, in der Praxis sehr selten und in der beschriebenen klinischen Erscheinungsform in der dermatologischen Literatur nicht erwähnt. Zwei Möglichkeiten spielen bei der Erklärung vor allem eine Rolle: auf der einen Seite das ganz bestimmte Präparat, auf der anderen das tuberkulöse erkrankte Individuum. Um in diese Frage vielleicht eine teilweise Klärung zu bringen, wurde vor allem gerade die Bedeu-

tung der individuellen Komponente festzustellen versucht. Zu diesem Zwecke wurde einer großen Anzahl von Personen, welche an den verschiedenartigsten tuberkulösen Erkrankungen litten, dann aber auch Kranken, welche das beschriebene Krankheitsbild nach den Injektionen aufwiesen, die differentesten Tuberkulinpräparate appliziert. Als gemeinsames Ergebnis konnte wohl das Auftreten von verschiedenartigen Reaktionen, niemals aber das beschriebene Krankheitsbild beobachtet werden. Nur bei Verwendung größerer Dosen des Präparates Neutuberkulin-Bacillen-Emulsion traten bei Tuberkulösen, man kann fast sagen gesetzmäßig, die skrofulodermähnlichen Veränderungen auf, während gesunde, nicht tuberkulös belastete Individuen diese Erscheinungen nicht bekamen.

Selbstverständlich wurden auch von diesen experimentell erzeugten Prozessen histologische Präparate angefertigt und möge als Paradigma für den histologischen Aufbau ein mit diesem Präparat gespritzter Fall von Lupus vulgaris des Gesichtes herangezogen werden.

In der Subcutis findet sich ein vom Bindegewebe zirkulär umschlossener Herd, dessen Zentrum aus Detritus und polynucleären Leukocyten besteht; nekrotische Massen formen eine zweite Schichte, eine dritte Lage wird von Bindegewebe mit reichlich Leukocyten und Riesenzellen, zwischen denen auch herdförmige Anordnungen von epitheloiden Zellen eingestreut sind, gebildet.

Durch die Feststellung des Gebundenseins des Krankheitsbildes an ein bestimmtes Präparat kann wohl die individuelle Komponente, wenn auch nicht ausgeschaltet, so doch für das Zustandekommen als nicht allein ausschlaggebend bezeichnet werden.

Um vielleicht dem Einwurf begegnen zu können, es handle sich nur um lokale Fremdkörpertumoren, die, was allerdings nicht zum Typus des Krankheitsbildes gehört, in Einschmelzung übergingen, wurde eine weitere Kontrolle auch mit andersartigen Präparaten wie Trichopytin, Nastin, Kohlenemulsion, Hydrarg.-salicyl.-Injektionen usw. gemacht, jedoch mit dem gleichen negativen Ergebnis. Ebenso wurde durch den Tierversuch und durch Kulturen die Sterilität des Präparates nachgewiesen.

Diese fast mit der Sicherheit eines Experimentes auftretenden Hautveränderungen sind zweifelsohne für den Therapeuten im ersten Moment eine unangenehme Begleiterscheinung. *Löwenstein*, der die Herstellung dieses Präparates im Staatlich Serotherapeutischen Institut überwacht, strebt aber gerade das Auftreten lokaler, leicht ausheilender Tuberkuloseformen an, um dadurch den Gesamtorganismus in den Abwehrkampf einzubeziehen, geleitet von der Überlegung, daß das Skrofuloderm eine günstige Form der Hauttuberkulose darstellt und selten dabei eine progrediente Phthise beobachtet wird. Auch von Augenärzten wird dieses Präparat besonders gelobt, und es läßt sich der Gedanke nur schwer von der Hand weisen, daß vielleicht

gerade *in dem Auftreten der Hauterscheinungen eine gewisse bestimmte therapeutische Komponente gelegen sei*. Diese Meinung hätte ja in unserem Spezialfach schon insofern ein Analogon, als ja auch dem Gumma, nach der Anschauung vieler, ein günstiger Einfluß auf die syphilitische Allgemeininfektion zugeschrieben wird. Ohne diese Frage entscheiden zu wollen, möge auf diesen Parallelismus zwischen Tuberkulose und Syphilis nur hingewiesen werden und diese Erklärung für die beobachteten Erfolge Erwähnung finden.

Diskussion.

Herr **Klingmüller**-Kiel erinnert an seine Mitteilungen Archiv **69** über Inokulationslupus. Einspritzung nicht lebender und nicht verimpfbarer Tuberkelbacillen in den Rücken. Einige Monate später erweichte Herde an den Einspritzungsstellen. Etwa ein Jahr später lupusähnliche erweichte Herde (siehe Moulage 213 der Breslauer Klinik). Mikroskopisch: lupöse Veränderungen, säure- und alkoholfeste Bacillentrümmer. Excision. Noch 4 Jahre später kein Rückfall.

Herr **P. Wichmann**-Hamburg. Ich möchte an den sehr interessanten Fall erinnern, welchen ich 1917 in der Berl. klin. Wochenschr. veröffentlicht habe. Es handelte sich um eine spontane Impfung der Haut mit den Bacillen der eigenen Kehlkopftuberkulose nach erfolgter Tracheotomie. Unter Entwicklung eines zentral abheilenden, serpiginös fortschreitenden Lupus erfolgte klinische Heilung der Kehlkopf- und der offenen Lungentuberkulose. Die Antikörperproduktion der Haut leistete also in diesem Falle Hervorragendes.

Herr **Kren**-Wien. *R. Kraus* und ich konnten schon vor ca. 15 Jahren zeigen, daß Affen auf cutane Impfung (Scarificationen) mit toten Tuberkelbacillen mit Entwicklung von Tuberkulomen reagierten, die aber gegenüber der Beobachtung der Vortragenden mit typischen Bildern der Lymphgefäßerkrankung einhergingen, indem sich von der infizierten Superciliargegend ausgehend eine Lymphangitis tuberculosa mit aufgesetzten Gommes scrophuleuses entwickelte.

Herr Arzt-Wien: Schlußwort.

Das Auftreten von absceßähnlichen Bildern nach Injektion von bestimmten Tuberkulinen war bereits *Koch* und *Behring* bekannt und die Ursache, daß sie von der Verwendung dieser Präparate Abstand nahmen. Nicht geläufig aber dürfte das von uns in einer ganzen Anzahl von Fällen beobachtete Krankheitsbild sein, wo es nach Serieninjektionen zu solchen skrofulodermähnlichen, *multiplen*, meist symmetrisch lokalisierten Hautveränderungen kommt.

---

66. Herr Thieme-München: Über Lupuscarcinom.

Die Häufigkeit des Lupuscarcinoms ist teils mit $1^1/_2$% (*Leloir* und *Sequeira*), teils mit 4% (*Darier*) angegeben. Man versuchte, den Begriff

Lupuscarcinom festzulegen, und wollte daher das von noch floridem Lupusgewebe her entstandene Carcinom abtrennen (*Lang*) von dem auf Lupusnarbengewebe entstandenen (*Steinhauser*, *Dubois-Havenith*). Praktisch ließ sich diese Unterscheidung nicht durchführen, da man beim Lupuscarcinom nie noch bestehenden Lupus ausschließen kann, klinisch und selbst histologisch dürfte das meist sehr schwer, wenn nicht unmöglich sein (*Ashihara*); andererseits kann natürlich bei floridem Lupus mit Carcinom nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden, ob Krebs von lupösem Gewebe direkt oder indirekt von dem in jedem Lupus vorhandenen Narbengewebe ausgeht. Diese versuchte Einteilung führte kaum weiter in der Erkenntnis, und man sprach möglichst neutral nunmehr von Carcinoma in lupo.

Viel ist man nun der Frage nachgegangen: *Wie entsteht* Carcinom auf Lupus, wird er verursacht durch das Lupusgewebe selbst, durch die sekundärnarbigen Folgezustände, oder sind die atypischen Epithelwucherungen, auf deren Bedeutung als ätiologischen Faktor *Myiahara* und *Ashihara* so grundlegenden Wert legten, der Anfang zur Carcinomentwicklung, oder hat erst die Behandlung Einfluß auf Carcinomentwicklung? Die ersten 3 ätiologischen Faktoren lassen sich wohl am besten unter dem *Orth*schen Begriff der präcarcinomatösen Krankheit zusammenfassen, von der er sagt, „daß die Krebsbildung zusammenhängen kann mit der Tuberkulose, und zwar nicht bloß mit der Lupusnarbe, sondern auch mit noch floridem Lupus und daß hierbei zu beachten sei, daß man bei jedem Lupus, eine mehr oder weniger ausgesprochene pathologische Wucherung der Epidermis über dem lupösen Granulationsgewebe, soweit nicht eine Geschwürsbildung eingetreten sei, nachweisen könne“.

Praktisch wichtiger als dies erscheint der zuletzt angeführte ätiologische Faktor für die Lupuscarcinomentwicklung, *nämlich die Behandlung*. Die Tatsache, daß Lupuscarcinom ebenso wie Hautcarcinom überhaupt bei Männern häufiger, 4 mal häufiger als bei Frauen auftritt, führte zu dem Gedanken, daß irgendwelche reizenden, schädigenden Einflüsse das Zustandekommen des Carcinoms mitbewirken, denn man nahm an, daß die Männer mehr Schädigungen ausgesetzt seien als die Frauen, z. B. durch Wind und Wetter, Nässe und besonders Sonnenbestrahlung, man zog Parallelen mit Carcinomentwicklung auf der Seemannshaut und Landmannshaut, wobei sie besonders auf chronische, chemische Einflüsse hin, analog dem Paraffin- und Schornsteinfegerkrebs, zustande käme.

Wohl aus *Unnas* Betonung des Einflusses der chemischen Lichtstrahlen aus der Tatsache heraus, daß nach Röntgenschädigung Ca auftreten kann, maß man der Einwirkung der Röntgenstrahlen wesentliche Bedeutung bei, zumal man die Beobachtung gemacht haben wollte,

daß seit Einführung der Röntgenbehandlung des Lupus die Häufigkeit des Lupuscarcinoms zugenommen habe.

Dubois-Havenith, *Sequeira*, *Spiegler*, *Mendes da Costa*, *MacKlee*, *MacLeod*, *Reyn*, *Stümpke*, *Silberstein*, *Riecke*, *E. Hoffmann*, *Volk*, *Cavagnis* wiesen auf den Zusammenhang zwischen Röntgenbehandlung und Lupuscarcinomentwicklung hin, in den letzten Jahren vor allem noch *Wichmann* und *Rothmann*.

Als stützend für diese Auffassung könnten die Beobachtungen von einzelnen Fällen gebracht werden, die durch andersartige chemisch wirksame Lichtstrahlen entstanden sein sollen.

So habe ich in der Literatur 3 Lupuscarcinomfälle nach Finssenbestrahlung (*Volk* 1, *Sequeira* 2) gefunden, 1 Fall nach Höhensonnenbestrahlung (*Jaffé*), einen nach Mesothoriumbehandlung (*Wichmann*). Der Zusammenhang zwischen Röntgenbestrahlung und Lupuscarcinombildung wird verschieden begründet: *Mendes da Costa*, sagt „daß die bei X-Strahlenbehandlung vorkommenden heftigen Reaktionen, die in einem durch Tuberkelbacillen und deren Toxinen geschwächten Gewebe sehr leicht sich einstellen, die Gefahr der Carcinomentwicklung hervorrufen".

Vielleicht können wir die allgemein gefaßten Gedanken auf bestimmte Gewebsteile beziehen. Wir wissen, daß das embryonale Gewebe besonders leicht durch Röntgenstrahlen geschädigt wird; im Lupusgewebe haben wir genug junges, also embryonales Bindegewebe. Könnten wir uns nun nicht vorstellen, daß durch Lähmung des Bindegewebes das Epithel, bzw. die oben erwähnten Epithelwucherungen die Oberhand gewinnen und, aus dem Gleichgewicht gebracht, zu wuchern beginnen?

Reyn sagt, „die Röntgenstrahlen provozieren oft Carcinom".

Sequeira teilt mit *Walker* und *MacLeod* die Befürchtung, „daß die Röntgenbehandlung die Entwicklung von Epitheliomen im Bereich des Lupus begünstigt".

Stümpke beschuldigt unzweckmäßige Röntgenbehandlung, sie könne zur Umwandlung der atypischen Epithelwucherung des Lupus in Carcinomgewebe führen.

Cavignis, *Riecke*, *Zweig* von der *Fabri*schen Klinik nehmen auch unzweckmäßige Röntgenbehandlung an.

E. Hoffmann (Bonn) weist schon besondere Bedeutung der atrophischen Narbe zu; besonders wird aber dieser Gedanke betont durch *Wichmann* und *Rothmann*. Die Frage scheint sich also in neuerer Zeit dahin zu klären, daß wir es *mit Carcinom auf röntgengeschädigter Haut* (*im Sinne Frank-Schultz*) zu tun haben. Ein Glied fehlt aber allen in der Beweiskette für die Entstehung des Lupuscarcinoms, denn sonst könnte nicht in soundsoviel Fällen Carcinomentwicklung trotz vorausgegangener Schädigung bzw. Reizung ausbleiben. Es wird da immer noch ein

„X", eine unbekannte Komponente, wie *Volk* sich treffend ausdrückt, eine Carcinombereitschaft anzunehmen sein, bei der ein relativ geringer Reiz, wie er im belichteten oder bestrahlten Terrain eintritt, genügt zur Entwicklung des Neoplasmas.

Wenn ich an die Häufigkeit des Lupuscarcinoms kurz erinnern darf, so stellte *Leloir* 1,5%, *Dubois-Havenith* 4% fest, und zwar des Lupuscarcinoms überhaupt. Von den *Silberstein*schen Fällen sind 18 röntgenologisch vorbehandelt, von den *Sequeira*schen Fällen auffallenderweise nur 1,5%; trotzdem betont er den Zusammenhang von Lupuscarcinom und Röntgenstrahlen. *Spiegler* spricht in einer Diskussion von einem belgischen Bericht, den ich leider nicht im Original fand, in dem Lupuscarcinom in 40—50% röntgenvorbehandelt sei, und begründet damit die Zunahme der Lupuscarcinome seit Einführung der Röntgenbehandlung des Lupus.

Alles in allem eine große Verschiedenheit der Statistiken. Letzten Endes stehen wir immer noch vor der alten Frage ob post hoc oder propter hoc.

Kurz noch einiges über die Behandlung des Lupuscarcinoms. Allgemein ist, wenn irgend möglich, zu operieren, oft wird aber die Operation nicht mehr möglich sein. *Walker* warnt vor der Excochleation wegen Neuimplantation der Epithelreste. *Kretetschka* dagegen empfiehlt Excochleation und kombiniert sie mit Röntgenbestrahlung, er glaubt dabei besser die tief im Gewebe sitzenden Carcinomzapfen fassen zu können.

Nach *Föns* sind angeblich zu kleine Röntgendosen Ursache der Verschlimmerung, der man öfters begegnet. *Jaffé* und *Hoffmann* empfehlen hohe Dosen, ebenso erzielte *Strahl* Erfolg durch Überdosierung (3 mal 40 X mit 14 mm Al).

Wichmann wandte außer Röntgenstrahlen Radium und Mesothorium an, sagt aber offen, daß es kein souveränes Mittel gäbe. Er empfiehlt besonders Berücksichtigung der Mischinfektion, er empfiehlt statt Strahlenbehandlung Tumorenentfernung mit Kaltkaustik, besonders weil die Blutung dabei vermieden wird. Radium erscheint ihm wirksamer als Röntgenstrahlen. Bei tiefgehendem Carcinom kommt es aber trotzdem nur zu einer Deckheilung. Im ganzen dürften also die Indikationen zur Röntgenbehandlung der Epitheliome, wie sie *Callomon* aufstellt, sich decken mit denen zur Röntgenbehandlung beim Lupuscarcinom, nämlich man darf röntgen:

1. Wenn technische Schwierigkeiten ernstliche Bedenken gegen die Operation bieten, d. h. Schwierigkeiten der Plastik bei ungünstigem Sitze des Carcinoms (Augenlider, Augenwinkel), oder bei sehr ausgedehntem Carcinom, das zu große Defekte hinterlassen würde.

2. Wenn allgemeine Kontraindikationen vorliegen (hohes Alter, interne Erkrankung schwerer Natur).

3. In den seltenen Fällen, wo trotz radikaler Excision immer wieder Rezidive auftreten. In allen anderen Fällen kann die Indikation nur eine relative sein. Unbedingt ist vor allzu langer Fortsetzung der Bestrahlungsversuche bei röntgenrefraktärem Carcinom zu warnen, wie *W. E. Schmidt* und *Frank-Schultz* ebenfalls betonen.

Wir hatten an unserer Münchner Hautabteilung (ohne Poliklinik) seit 1919 249 Lupuskranke in Behandlung, die zum Teil durch auftretende Rezidive wiederholt in unsere Behandlung und Beobachtung kamen oder später weiter in der Poliklinik in Beobachtung blieben. Von diesen 249 waren und wurden im ganzen 145 geröntgt. Von den 3 Lupuscarcinomfällen, das wären also 1,2%, war nur einer vor Auftreten des Carcinoms geröntgt, und zwar jahrelang mit verzettelten Dosen, der zweite war mit Höhensonne und Finssenbestrahlung, der dritte nur chirurgisch und mit Salben vorbehandelt. Alle Carcinome waren von der Form der medullären, keines ein Narbencarcinom. Bei unseren 3 Fällen waren also 2 mit Röntgenstrahlen, bzw. Finssenlicht vorbehandelt, inwieweit diese aktinischen Reize die Carcinomentwicklung gefördert haben, entzieht sich bei der Form der Krebse unserer Berechnung.

Nachtrag: Vor wenigen Tagen kam ein weiterer Fall von Carcinoma in lupo in unsere Beobachtung, er wurde sofort der Chirurgischen Klinik zur Operation überwiesen. Interessant ist, daß dieser Patient im gleichen „Institut" wie unser zuvor erwähnter 1. Fall ebenfalls jahrelang und sehr häufig geröntgt wurde. Es waren 2 Carcinome vom zentralen Teil, der narbig atrophisch war, ausgegangen, am Rande des Herdes waren noch frische Lupusknötchen. Man kann sich klinisch nicht des Eindrucks erwehren, daß hier das Carcinom von der röntgenatrophischen Narbe ausging, und die Narbe saß zentral, also im meistbestrahlten Bezirk.

---

67. Herr **Ehrmann**-Wien: **Neurofibromatosis und Sarkom.** (Demonstration.)

Die Anschauung der letzten Jahre über die Histogenese des Neurofibroms *Recklinghausen* ist bestimmt durch die Arbeiten von *Verocay*, der nachwies, daß die Bildungszellen des Nervengewebes durch ihre Wucherungen den alleinigen oder Hauptanteil an der Bildung der Tumoren besitzen, eine Anschauung, der sich für ähnliche Tumoren u. a. *Kyrle* anschloß.

Ich habe bereits in der Festschrift für *Unna* darauf hingewiesen, daß die Wucherung der Gefäßendothelien, besonders in den bläulichen, eindrückbaren Tumoren, dann Bdie ildung von Sarkomen aus den Tumoren jedenfalls für eine starke Beteiligung auch des Mesoderms sprechen.

Mittlerweile haben sich die Mitteilungen über Sarkombildung aus Neurofibromen vermehrt. Ich möchte Ihnen nun einige Bilder und Präparate zu dieser Frage demonstrieren.

1. In einem Neurofibrom der Haut des rechten Augenbrauenbogens eines 28jährigen Mädchens entwickelt sich ein Osteom. Man sieht in der Randschicht des Tumors einen geschichteten Körper. Außen eine homogene Zone ohne Knorpelzellen, die von Fasern kollagenen Gewebes eng umschlossen ist, dann sieht man eine Zone mit spindelförmigen, jungen, noch unverzweigten Knochenkörperchen und dann ein schönes Netz von Knochenkörperchen mit ihren kleinen Ausläufern, schwarz mit Silber gefärbt; es handelt sich um ein Levaditipräparat, in dem Sie auch noch die Veränderungen an den Nervenstämmchen erkennen. Wir haben es hier mit einer Ossification des Bindegewebes zu tun, nicht etwa mit einem abgesprengten Knochenteil. Solche Tumoren dürften sich auch an anderen Fällen finden, namentlich in 2 Fällen meiner Abteilung — einer von *Lier* publiziert, in dem ein kalkdichter Schatten in der Sella turcica nachgewiesen wurde, und bei dem es zur Entwicklung der Dystrophia adiposo-genitalis gekommen war.

2. In der früher erwähnten Arbeit habe ich darauf hingewiesen, daß im Gewebe mancher großer Tumoren Herde vergrößerter Fibroblasten mit Rundzellenherden vorkommen mit sehr geringer Entwicklung von Zwischensubstanz, die ich als Herde von unreifem Bindegewebe ansehe, und die wohl die Bildungsstätte von Sarkomen abgeben können. Ich halte sie für Herde formativen Reizes. Damals schon habe ich über einen Fall von hereditärer Neurofibromatose berichtet, bei dem ein Mitglied der Familie dritter Generation nebstbei einen Hydrophthalmus hatte, und ein Onkel mütterlicherseits neben Neurofibromatose ein von der Sternalgegend ausgehendes Sarkom. Die Mutter, die Großmutter hatten ganz typischen *Recklinghausen*. Ich zeige Ihnen das Präparat — es ist ein Spindel- und Riesenzellensarkom.

3. Bei einem anderen meiner Fälle war früher ein etwa faustgroßer Tumor im Verlaufe eines Cruralisastes, 3 Jahre später ein daraus entstandenes Sarkom von zweifacher Faustgröße, das exstirpiert wurde, daneben ein spindelförmiger, 2 cm langer, 4—5 mm dicker Tumor im Verlaufe eines daneben liegenden kleineren Astes. Das erstere ein Spindelzellen- und Riesenzellensarkom mit Tendenz zu Zerfall. Der Längsschnitt des spindelförmigen Tumors zeigt randständig beiderseits hypertrophierendes junges Bindegewebe, dann folgt beiderseits eine Schicht von Neurofibromgewebe, in der Achse zusammengedrängt, das Bindegewebe des Endoneuriums und die Reste des Nervenbündels, das Ganze eingeschlossen in das wohlerhaltene Perineurium. Auch hier ist in der Schichte jungen Bindegewebes wohl die Möglichkeit gegeben, daß sich daraus ein Sarkom entwickeln könnte.

Wir haben es also zu tun mit Herden formativen Reizes im Bereiche des Mesoderms. Dafür sprechen auch die Rundzellenherde innerhalb der größeren Tumoren. Ob, wie *Versé* annimmt, ein Trauma in allen Fällen die Tumorbildung ausgelöst hat, läßt sich schwer behaupten; in einem meiner Fälle sprechen dafür die reichlichen Makrophagen, die mit Hämosiderinkörnern beladen sind, in einem größeren, aber noch nicht sarkomatösen Tumor.

4. Zeige ich Ihnen eine Reihe von Lichtbildern, bei welchen nicht bloß positive Neubildungen, sondern auch Ausfallserscheinungen vorkommen.

a) Einen Fall mit zoniformer, einseitiger, ausgedehnter Pigmentierung neben Tumoren, in denen die eben erwähnten Herde formativen Reizes besonders reichlich vorkamen.

b) Einen Fall, wo im Gegenteil zoniforme Pigmentatrophien vorhanden sind bei einer Patientin, deren Mutter außer einigen Molusca pendula noch einen Tumor des Unterkieferknochens zeigte, ein Osteom, das, nach der Exstirpation bei mikroskopischer Untersuchung, innerhalb des Tumors eine große Menge von Zahnkeimen aufwies.

c) Eine Photographie eines Mannes, der neben den Tumoren und Pigmentierungen noch ein einseitiges Fehlen der Brustbehaarung mit Pigmentschwund an dieser Stelle aufweist.

Bei diesem und bei dem oben erwähnten Fall mit der Dystrophia adiposo-genitalis kamen flache, pigmentierte, aber weiche Tumoren vor — bei dem einen mit Entwicklung von Haaren — die den Eindruck gewöhnlicher Naevi machten. Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich hier ein Tumor mit infiltrierendem Wachstum, der zum großen Teil aus Bildungszellen des Nervensystems, aber auch aus jungem Bindegewebe bestand. Das infiltrierende Wachstum dieser Gebilde entspricht aber dem infiltrierenden Wachstum von Sarkomen. Wir sehen auch hier wie in vielen anderen Fällen, daß Wucherungen des einen Keimblattes auch Wucherungen des anderen Keimblattes nach sich ziehen, und daß es schließlich schwer wird, die einzelnen Elemente voneinander zu scheiden. Ich glaube, wir werden auch in anderen Fällen, namentlich in bezug auf die Melanoblasten, über die heute viel gesprochen wurde, „bald erkennen, Ektoderm und Mesoderm sind nicht mehr zu trennen“.

---

68. Herr **Brünauer**-Wien: **Zur Frage der Darierschen Krankheit.**

Die Anschauungen über das Wesen der Darierschen Krankheit haben seit der ersten Beschreibung durch *Darier* 1889 mannigfache Veränderungen durchgemacht. Sah *Darier* anfangs in ihr eine durch ein parasitäres Agens hervorgerufene Dermatose, so mußte er schon

einige Jahre später zugeben, daß es sich bei dieser Krankheit um eine Verhornungsanomalie handle, und auch heute noch zählen einige Autoren sie zu den Dyskeratosen, so *Malinowski*, *Bellini*, jüngst auch *Planner* und *Straßberg*. *Kreibich* rechnete sie zu den Angioneurosen, wieder andere brachten diese Dermatose in Beziehung zu anderen Hauterkrankungen, zum Epitheliom (*Buzzi*), zur Acanthosis nigricans (*Hallopeau*), zur Ichthyosis (*Doctor*). Auf die Beziehungen der Erkrankung zu malignen Epithelgeschwülsten wurde hingewiesen, ebenso auch auf die Beziehungen zu innersekretorischen Störungen. Die geläufigste Anschauung über die *Darier*sche Erkrankung ist heute wohl jene, welche dieses Krankheitsbild zu den Genodermatosen rechnet, vor allem wegen der Erblichkeit und des familiären Auftretens dieser Dermatose, dem schon oft und oft Aufmerksamkeit geschenkt wurde, so, um nur einige zu nennen, von *Poehlmann*, *Ehrmann*, *Sachs*, *Fischl*, *Spitzer*, *Buschke* u. a. m. Weiter spricht für die Annahme einer Genodermatose das Vorhandensein von kongenitalen Stigmen, Anomalien, Mißbildungen der Haut, die hierbei vielfach beobachtet werden konnten, sowie das Vorhandensein von geistigen Anomalien. Auch einer der Fälle, die gezeigt werden sollen, wies deutliche Zeichen von Moral insanity auf, ein anderer Fall zeigte myopische Veränderungen, und in der Seitenlinie der Darier-Familie, die im folgenden geschildert werden soll, waren schwere Myopien von Generation zu Generation vorhanden. Endlich spricht für die Zugehörigkeit einer Hautaffektion zu den Genodermatosen die Ausbreitung und Anordnung. Auch die *Darier*sche Dermatose weist einerseits Prädilektionsstellen auf, die noch später besprochen werden sollen, andererseits zeigten im Gegensatz zu dieser typischen Anordnung einige Fälle auch eine solche von Bändern und Streifen, also eine gewisse Systematisation. Schließlich können bei einer Dermatose auch kongenitale Anomalien vorhanden sein, ohne daß diese primär auf die Haut zu beziehen sind, insbesondere innersekretorische Störungen. Und so sind vielleicht jene Fälle zu erklären, bei welchen eine diesbezügliche Therapie Erfolge, wenn auch nur vorübergehender Art aufweisen konnte. Nimmt man also mit *Bettmann* die Zugehörigkeit des Morbus Darier zu den Genodermatosen an, so scheint es gerade vom Standpunkt der Heredität nicht ungerechtfertigt, über eine Familie zu berichten, bei der in drei aufeinanderfolgenden Generationen die Affektion bei einzelnen Mitgliedern der Familie in Erscheinung trat. Demonstration der betreffenden Fälle an der Hand von Photogrammen. Das Auffallende an den vorgeführten Fällen ist also einerseits das familiäre Auftreten, das Auftreten von Generation zu Generation, was einer dominanten Vererbung entsprechen würde, wie denn auch *Siemens* hervorhebt, daß die *Darier*sche Krankheit zuweilen dominant vererblich auftritt. Andererseits aber ist auffallend,

daß in allen 3 Fällen ein Status seborrhoicus vorhanden war, daß, wie Fall 2 und 3 zeigen, die Hautveränderungen der Darierschen Krankheit zunächst an den seborrhoischen Stellen auftraten und von da aus sich über den ganzen Körper weiter verbreiteten. Auf die Beziehungen zwischen Darierscher Dermatose und Seborrhöe wurde schon oft verwiesen. So von *Darier* selbst, der hervorhebt, daß die Lokalisation beider Affektionen fast die gleiche sei, von *Jarisch*, *Ehrmann*, *Sachs*, *Bettmann* u. a. m. Insbesondere der letztere hat darauf hingewiesen, daß sich oft Darier-Efflorescenzen auf dem Boden einer Seborrhoe, wie auch verschiedenartiger anderer Efflorescenzen und Hautläsionen entwickeln können, und daß das Entscheidende bei der Darierschen Krankheit in der angeborenen eigenartigen Reaktionsfähigkeit der Haut liegt, der zufolge die Haut des Darier-Kranken die verschiedenartigsten Prozesse nicht zu ihrem banalen Ablauf gelangen läßt, sondern sie im spezifischen Sinne der Darier-Erkrankung umbaut. Auffallend ist in unseren Fällen, daß nicht nur familiäres Auftreten der Darierschen Dermatose, sondern auch der Seborrhöe vorliegt, daß also auch Beziehungen in Hinsicht der Vererbungspathologie zwischen beiden Affektionen mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden dürfen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll und die anderen Ortes ausführlich besprochen werden sollen. Für die Annahme derartiger Beziehungen würde sprechen, daß in allen Fällen von *ausgebreiteter* Darierscher Erkrankung die seborrhoischen Stellen stets vor allem erkrankt sind, niemals dagegen vollständig frei waren, daß die Formes frustes, auf die *Jadassohn* hingewiesen, eigentlich nur auf der Streckseite der Unterarme und auf der Dorsalfläche der Hände, evtl. als isolierte Erkrankung der Nägel oder Mundschleimhaut in Erscheinung treten, daß endlich ein Mitglied der 3. Degeneration unserer Darier-Familie keine Erscheinungen von Darierscher Krankheit, aber auch keine solche von Seborrhoe aufwies.

Diskussion.

Herr **v. Zumbusch**-München bemerkt, daß er auch eine Familie mit Psorospermosis beobachtet habe; es sei erwähnt, daß sich bei diesen Patienten Röntgenbestrahlungen verbunden mit flacher Abtragung der größten Wucherungen gut bewährt haben. Ein Patient hatte auch Erscheinungen auf dem Trommelfell.

Herr **E. Hoffmann**-Bonn erwähnt zur Erblichkeit der *Darier*schen Krankheit einen Fall seiner Klinik, bei dem der Vater eine sehr ausgesprochene *Darier*sche Krankheit, der Sohn aber nur eine ganz geringe Erkrankung der Kopfhaut und der Schläfen aufwies, die infolge ihres erblichen Vorkommens schon ganz früh als *Darier*sche Erkrankung diagnostiziert werden konnte.

Herr **Siemens**-München. Der erbliche Charakter der *Darier*schen Krankheit ist bekannt. Die gelegentlich zu beobachtende Systematisierung kann aber *nicht* als Indizium der erblichen Bedingtheit aufgefaßt werden. Von den 8 systemati-

sierten Darierfällen sind nämlich 7 solitär, und in dem einzigen Fall, der übrigbleibt, ist zwar die *Darier*sche Krankheit, nicht aber die Systematisierung erblich. Bei der Porokeratose liegen die Verhältnisse ganz ähnlich. Es ist also offenbar, daß die enge Beziehung, die zwischen Systematisierung und Erblichkeit so häufig angenommen wird, zum mindesten bei den genannten Hautkrankheiten gar nicht besteht.

Herr **Brünauer**-Wien: **Schlußwort.**

Brünauer erwidert auf die Bemerkung *Kolles*, welcher die große Bedeutung der kolloidalen Reversibilität für die Vorgänge im Organismus anerkennt und die Bestimmung des chemotherapeutischen Index des Diphasols als wünschenswert bezeichnet, daß derartige Untersuchungen im Gange, aber nicht abgeschlossen sind.

---

69. Herr **J. K. Mayr**-München: **Zur Klinik und Histologie der Mycosis fungoides.**

Folgender Fall einer Mycosis fungoides wies eine Reihe von seltenen Beobachtungen auf: Es handelte sich um einen 54jährigen Spanier, dessen Leiden vor 3 Jahren in Erscheinung trat. Am Beginn war nur starkes Jucken vorhanden, das sich wieder gänzlich verlor. Dann kamen Ausschläge von ekzemartigem Charakter, zum Teil in der Form von oberflächlicher Trichophythie und von Psoriasis hinzu. 1 Jahr etwa vor der Klinikaufnahme entstanden die Tumoren, die besonders in den letzten Monaten eine bedeutende Steigerung erfahren hatten. In Spanien, wo das Leiden nicht mit Sicherheit diagnostiziert wurde, war eine erfolglose Salbenbehandlung mit Röntgenbestrahlungen durchgeführt worden. Patient machte bei der Aufnahme bereits einen sehr hinfälligen Eindruck mit raschem und kleinem Puls und war stark asthmatisch mit Schmerzen besonders in der rechten Brustseite. Die Tumoren, die in verschiedener Größe besonders über der Brust und den Extremitäten verteilt waren, auch an den Lidern fanden sich solche, hatten das typische Aussehen der mykotischen Geschwülste, waren zum Teil ulceriert und näßten an diesen Stellen. In der Umgebung der größeren Herde fanden sich eine Reihe von kaum stecknadelgroßen, vielfach follikulär angeordneten, lividen, die umgebende Haut nur wenig überragenden Knötchen, es handelte sich hier um eben in Entstehung begriffene Herde. Außerdem fanden sich noch ausgedehnte Schwellungen unter gespannter, aber sonst normaler Haut, die am rechten Arm und zum Teil auch über der rechten Brusthälfte zu elephantiastischen Verdickungen geführt hatten. Durch diese besteht eine beträchtliche Verminderung in der Bewegungsfähigkeit des Armes. Diese Infiltrationen wirken bei der Atmung wie ein Panzer, weshalb der Patient nur sehr

oberflächlich zu atmen trachtet. Starke Drüsenpakete sind am Hals, in den Axillen und in der Leistenbeuge zu fühlen. Im Scrotum läßt sich ein nicht mit den Testikeln in Zusammenhang stehender Tumor abtasten. Differentialdiagnostisch bot der Fall keine Schwierigkeiten. Sein Verlauf gestaltete sich derart, daß der Patient nach 14 Tagen unter ständigen Klagen über Beschwerden auf der Brust zum Exitus kam. Therapeutisch wurden noch in den ersten Tagen Röntgenbestrahlungen und Arsen versucht. Die Wassermannsche Reaktion war negativ, der Blutbefund zeigte eine Leukopenie auf 5000, eine Verminderung der polymorphkernigen auf 59% und Vermehrung der kleinen Lymphocyten auf 34% und der Eosinophilen auf 6%. Die Sektion ergab, abgesehen von den Hautveränderungen, eine erhebliche Verdickung der Weichteile der rechten Thoraxwand bis über 6 cm; die ganze Brustmuskulatur ist von einem grauweißlichen bis rötlichen Gewebe durchsetzt, das kontinuierlich von den Hautknoten durch die Intercostalräume bis an die Pleura reicht, auch diese in Mitleidenschaft gezogen hat. An einem rechten Rippenknochen ist es durch das wuchernde Gewebe zu einer Spontanfraktur gekommen. Die Lymphdrüsen sind allenthalben, mit Ausnahme derjenigen im Bauchraume, bedeutend geschwellt, auf dem Schnitt graurötlich, zum Teil finden sich auch in ihnen kleinere Nekrosen. In den Brusthälften beiderseits Exsudatmengen, die Lungen sind mit der Pleura verwachsen, im linken Lungenlappen ein kirschgroßer Herd, der sich längs eines subpleuralen zum Hilus verlaufenden Gefäßes fortzieht. Der übrige Befund ist, wie auch die histologische Untersuchung der betreffenden Organe ergibt, belanglos.

Der mikroskopische Befund der Haut ergibt, daß unter der im allgemeinen intakten, zum Teil verdünnten Epidermis Papillarkörper und Cutis bis ins subcutane Fettgewebe hinein von einem zellreichen Infiltrat erfüllt sind, das sich in der überwiegenden Hauptsache aus Rundzellen vom Typus der kleinen Lymphocyten zusammensetzt, dem nur vereinzelt Spindelzellen, Plasmazellen, große Mononucleäre und Eosinophile beigefügt sind. Das Bindegewebe ist bis auf kleine Reste von Fasern auseinandergedrängt und verschwunden. Die Gefäße sind zum Teil von den Zellmassen durchsetzt und erfüllt. Die Elastica ist in den Herden zugrunde gegangen, die Schweißdrüsen sind bis auf einige einzelne Tubuli verschwunden. Je weiter der Prozeß in die Tiefe reicht, desto eintöniger im zelligen Aufbau scheint der Befund zu werden, die Interstitien des Fettgewebes sind so gut wie ausschließlich von Rundzellen erfüllt. Das Infiltrat der Lunge setzt sich aus dem gleichen Zellgehalt wie dem der Haut zusammen, die Interstitien zwischen den Alveolen sind in einer weiteren Ausdehnung, als dem makroskopischen Befund entsprechen würde, von Rundzellen und

spärlichen anderen Zellen angefüllt. Der Hodentumor weist den gleichen Befund auf. Die Struktur der Lymphdrüsen ist zum großen Teile verwischt, hier und da sind noch Randfollikel und Follikelreste vorhanden, das Gewebe ist hyperplastisch, die Zellen auch hier fast ausschließlich Rundzellen. Die Kapsel und die Septa sind größtenteils infiltriert. An einzelnen Stellen sind Nekrosen zu beobachten. Die infiltrierte Brustmuskulatur läßt nur ganz vereinzelt noch Reste von Muskelfasern erkennen, im übrigen ist die ganze Muskulatur substituiert von den Tumormassen, deren Zusammensetzung der Haut entspricht.

Diese Übergänge eines typisch mykosiden Granulationsgewebes in das monomorphe Bild einer dem Lymphosarkom nahekommenden Tumormasse sind bereits vereinzelt beschrieben. Sie sind besonders dann beobachtet, wenn auch das klinische Verhalten nicht nur Übergänge, sondern direkte Analoga zum malignen Wachstum geboten hat, Metastasen an inneren Organen und Substituierung des Organgewebes durch die Tumormassen. Von vornherein wäre sogar anzunehmen, daß diese einem Sarkom zukommende Monomorphie im Tumoraufbau regelmäßig im Sinne eines malignen Wachstums wirken würde. Daß dies aber nicht der Fall sein muß, zeigt ein Fall einer bereits veröffentlichten eigenen Beobachtung, wo sich der histologische Befund vollkommen mit dem vorliegenden deckte, und trotzdem der klinische Verlauf während einer fast zweijährigen Beobachtung ein durchaus benigner blieb. Der Rückgang der Tumoren nach Bestrahlung ging programmäßig vor sich, weder Rezidiv noch Metastasen noch fühlbare Drüsenverschwellung traten auf. Also der sarkomähnliche Aufbau braucht nicht identisch mit den übrigen Eigenschaften eines Sarkoms zu sein. Immerhin scheint er es nach den allerdings geringen Veröffentlichungen in der Regel zu sein. Gestatten nun diese Fälle eine Sonderstellung im Sinne einer Abgrenzung von der eigentlichen Mycosis fungoides? Klinisch zweifellos nicht. Das Aussehen der Krankheitsherde, und zwar nicht nur das des 3. Stadiums, ist vollständig identisch mit dem einer typischen Mycosis fungoides. Auch der Verlauf bleibt zunächst der gleiche und kann sich nur insofern ändern, als er die ganze Dauer der Erkrankung um einige Jahre verkürzen wird, dies aber nicht immer tun muß. Diese Verkürzung der Krankheitsdauer finden wir aber auch in Fällen, bei denen trotz eines typisch histologisch mykosiden Befundes Metastasen mit infiltrierend-substituierender Tendenz auftreten. (*Paltauf-Zumbusch.*) Auch der Befund an den Lymphdrüsen gibt uns nicht die Möglichkeit, eine Trennung beider Formen durchzuführen. Wir finden nach den Beobachtungen von *Zumbusch*, daß Drüsen einen mehr hyperplastischen Zellaufbau im Sinne einer großen Ähnlichkeit mit einem Lymphosarkom besitzen können, während die Hautinfiltrate typisch

granulomatösen Befund zeigen, der klinische Verlauf bleibt der einer typischen Mycosis fungoides, bei der Exitus nach Jahren durch den Marasmus eintritt. Wir sehen ferner, daß, wie in einem Falle *Paltauf-Zumbusch*, typisch mykosides Gewebe die Drüsen erfüllte und trotzdem Metastasierung erfolgte. Wir sehen ferner, daß histologisch typische Formen ohne Umwandlung oder von Anfang an bestehenden sarkomähnlichen Zellaufbau malignes destruierendes Wachstum zeigen können. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie bei der Lymphogranulomatose, wo auch bei vorhandenem granulomatösen Aufbau destruierendes Wachstum erfolgen kann, wie ich an einem Falle, bei dem auch Knochen infiltriert und substituiert wurde, beobachten und veröffentlichen konnte. Wir sehen ferner, daß der Gehalt eines jeden und so auch des mykosiden Granulationsgewebes an einer bestimmten Zellart Schwankungen unterworfen ist, und daß besonders auch die Rundzellen stets stärker hervortreten können, ohne daß dadurch immer der Aufbau des ganzen Gewebes gefährdet werden müßte. Mit dem Zurücktreten anderer Zellen, wie der Spindelzellen, werden die Lymphocyten zahlreicher, wie der Befund im Falle 1 bei *Paltauf-Zumbusch* zeigt. Wir sehen in unserem Falle, daß sich in den oberen Hautschichten der granulomatöse Aufbau viel stärker dokumentiert als in den unteren und in den der Metastasen der Lunge oder in den Drüsen. Also der Gehalt an polymorpherem Zellmaterial ist schon bei dem gleichen Fall nicht unbeträchtlichen Verschiedenheiten unterworfen. Bei zunehmender Wachstumsgeschwindigkeit wird eine Verminderung der Weiterdifferenzierung der Rundzellen möglicherweise eintreten. Diese Formen weisen zweifellos eine weit größere Verwandtschaft zu den Mycosisformen auf als etwa zum Lymphosarkom. Gegenüber letzterem kommen noch alle die ablehnenden Momente in Betracht, die schon früher von *Zumbusch* dagegen hervorgehoben sind. Dazu kommt vor allem, daß es Fälle gibt, bei denen die Lymphdrüsen trotz monomorphen Aufbaues der Hautinfiltrate von dem Prozesse verschont bleiben. Das hyperplastische Gewebe in den Lymphdrüsen führt in diesen Fällen dann in der Regel auch zu einer Vermehrung der Rundzellen im Blute wie in vorliegendem Falle, oder es können unter diesen Umständen Blutveränderungen ausbleiben. Die Fälle der Mycosis fungoides d'emblée erscheinen uns in diesem Zusammenhang auch nicht anders als die anderen zu beurteilen, da der mehr monomorphe Gewebsaufbau in dem Falle einer Mycosis fungoides d'emblée keine andere Bewertung erfahren darf als der gleiche bei der eigentlichen Form, wie von einigen Seiten versucht wurde.

70. Herr **E. Hoffmann**-Bonn: **Über Skleroedema (Skleremia) adultorum nach Grippe mit Veränderungen an den cutanen Nerven.**

Der Vortragende demonstriert eine Anzahl von Diapositiven, die neben einem klinischen Bilde des mit strotzender Schwellung der Mammae einhergehenden Sklerödems die histologischen Veränderungen, vor allen Dingen die an den *cutanen Nerven gefundenen perineuritischen Infiltrate*, sowie die Verdickung und Aufquellung dieser Nerven zeigen. Der Vortrag ist in Nr. 21 der Klin. Wochenschrift erschienen (v. 21. V. 1923).

Diskussion.

Herr **Buschke**-Berlin. Ich freue mich, daß Herr *Hoffmann* an dieser Stelle, wie vorher bereits in der Klin. Wochenschr., das von mir zuerst beschriebene Krankheitsbild durch seine schönen Beobachtungen bestätigt und ebenfalls scharf von der Sklerodermie abgegrenzt hat. Herr *Hoffmann* vergaß, in dem Vortrag hervorzuheben, daß — wie er in seiner Arbeit in der Klin. Wochenschr. eingehend geschildert hat — das Exsudat in der Tiefe liegt, und man, wenn auch wenig, die Oberfläche der Haut über der Verhärtung zusammenschieben kann — ein wichtiges differentielldiagnostisches Symptom gegenüber der eigentlichen Sklerodermie, wo das nicht möglich ist. Im übrigen halte ich den Nachweis der Nervenveränderung, den Herr *Hoffmann* erbracht hat, für außerordentlich wichtig, weil er mit dazu beitragen kann, die Entstehungsweise des Leidens, die auch ich in das vegetative Nervensystem und die mit diesem verbundenen endokrinen Drüsen verlege, zu klären. Auch praktisch ist die scharfe Abtrennung dieses Krankheitsbildes von der Sklerodermie von großer Wichtigkeit, denn man kann nach allen bisherigen Beobachtungen bei diesem Leiden — wenn es auch lange dauern kann — eine günstige Prognose stellen, während diffuse Sklerodermie bekannterweise ein ja meist zum Tode und zu schwerem Siechtum führendes Leiden ist.

Herr **Delbanco**-Hamburg hat im Hamburger Freimaurerkrankenhause einen auch von *P. G. Unna* diagnostizierten stark ausgebildeten Fall von Sklerödem gesehen. Das junge Mädchen hatte niemals menstruiert; dem verstorbenen Frauenarzte Dr. *Mond* war es gelungen, vorübergehend eine schwache Periode zu erzeugen. Mit Eintreten der Periode Schwinden des Sklerödems, mit neuerlichem Schwinden der Periode wieder Auftreten desselben. Bei spontaner Besserung der Krankheit verlor *Delbanco* den Fall aus den Augen, der noch publiziert wird.

Herr **Ehrmann**-Wien weist mit Nachdruck darauf hin, daß bei einer großen Anzahl von Fällen von Sklerodermia diffusa generalisata Tuberkulose nachgewiesen werden konnte. In einem seiner Fälle, einem jungen Mädchen mit Lupus, Scrophuloderm und Lichen scrophulosorum entwickelte sich im Laufe von eineinhalb Jahren das typische Bild der Sklerodermie. Man muß hier daran denken, daß die Tuberkulose nicht als solche, sondern durch Beeinflussung der inkretorischen Drüsen dieses Bild auslöst.

Herr **E. Hoffmann**-Bonn: **Schlußwort.**

Vortr. bestätigt, daß auch in diesem Falle eine absolut schlechte Prognose gestellt worden war, während er selbst auf Grund des Befundes eine günstige Prognose sogleich stellen zu können glaubte.

---

71. Herr **Heinrich Hoffmann**-Breslau: **Kalk, Muzin, Myxödem, Sklerodermie, Calcinose.**

(Erscheint im Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.)

Diskussion.

Herr **Feit**-Coblenz. Im Anschluß an die Ausführungen des Vortragenden über atypische Formen des Myxödems möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auf ein Krankheitsbild lenken, das von *Zondek* als „Pluriglanduläre Insuffizienz" im Verein für innere Medizin vorgetragen wurde (mehr Symptomenkomplex als scharf umrissenes Krankheitsbild). Die gewöhnliche Kombination der in ihrer Zusammenarbeit gestörten innersekretorischen Drüsen betrifft Schilddrüse, Keimdrüse, Nebenniere, Hypophyse. Die Noxe trifft eine Drüse, nach deren Funktionsstörung die anderen Drüsen sekundär geschädigt werden. In inniger Beziehung zu dem Drüsenapparat steht das vegetative Nervensystem. Wegen „Haarausfalls und brauner Flecke" im Gesicht suchte unsere Sprechstunde eine amerikanische Offiziersdame auf, die bereits in Frankreich und Deutschland ohne Erfolg rein symptomatisch behandelt worden war. 1906 machte die Patientin Malaria durch. 1907 traten im Gesicht Flecke auf und wurde Haarausfall bemerkt.

Der Befund ist kurz folgender:

Spannungsgefühl, geringe Verdickung, Trockenheit und Schilferung der kalten, schmutziggelben Haut; ferner Kältegefühl, Schütterwerden der Haare, Brüchigkeit der Nägel, mangelhafte Schweißsekretion. Temperatur und Pulsfrequenz sind subnormal. Also die Zeichen einer Unterfunktion der Schilddrüse und Vagotonie, wenn auch kein ausgesprochenes Myxödem. Die chloasma-uterinartige Pigmentierung des Gesichtes und der Linea alba deuten auf eine Störung der Nebennierenfunktion hin. Die sehr geringe Menstruation zeigt eine Unterfunktion der Ovarien an. Im Blutbild fällt eine Eosinophilie von 8% und Lymphocytose von 55% auf.

Ätiologisch käme in unserem Falle die Malaria in Frage.

Da es sich um eine pluriglanduläre Insuffizienz handelt, muß die Behandlung darauf Rücksicht nehmen. Wir injizierten 2 mal wöchentlich eine Ampulle Thelygan und gaben 3 mal täglich $^1/_2$ Tablette Thyreoidin mit dem Erfolge, daß in 4 Wochen der Haarausfall, die Brüchigkeit der Nägel und Steifheit der Haut sich bedeutend besserten, während die Pigmentierung unverändert blieb. Die Dosierungsfrage ist sehr schwierig. Die Prognose soll ungünstig sein.

Differentialdiagnostisch kommt „hypophysäre Kachexie" in Frage, bei der sich hochgradige Abmagerung findet. Vor einigen Jahren fand ich Gelegenheit, einen solchen Fall zu beschreiben, der auf erworbener Syphilis beruhte.

---

72. Herr Arzt-Wien: **Zur Klinik und Pathologie der Sproßpilzerkrankungen.**

36jährige Patientin, seit 15 Jahren in Wien ständig beschäftigt, zeigt ein klinisch uncharakteristisches Ulcus an der rechten Wange, einen follikulären Entzündungsprozeß, fast symmetrisch gelagert, links. (Demonstration von Bildern und Moulagen.) Histologisch: unspezifischer Befund mit Auftreten von großen, blasigen Zellen, welche

bei der Gram-Weigert-Färbung runde, Gram-positive, sproßpilzähnliche Gebilde enthielten. Solche Einschlüsse finden sich in den Epidermiszellen, besonders reichlich in der Cutis, weit in die Tiefe hinein noch auffindbar. Daneben nur geringgradige, entzündliche Reaktionen, vereinzelt Riesenzellenbildungen im Gewebe. Kulturell wurde aus beiden Affektionen eine Hefe von außerordentlich polymorpher Form isoliert. Dieselbe zeigt besonders gutes Wachstum bei Zimmertemperatur auf verschiedenen Nährmedien. Auf zuckerhaltigen Nährböden wurde bei einigen Zuckerarten Säurebildung gefunden. Bei 3 maliger Blutkultur gelang es 1 mal aus dem Blute der Patientin eine Hefeart zu kultivieren, welche sich aber morphologisch von den aus dem Hautprozeß isolierten Hefestämmen unterscheidet. Im Tierversuch zeigt der aus dem Hautprozeß gewonnene Hefestamm eine hohe Pathogenität, er führt in kurzer Zeit zur Bildung von mächtigen Tumoren und Veränderungen der regionären Lymphknoten und gibt ein ähnliches histologisches Bild, wie es im menschlichen Krankheitsprodukte gefunden wurde. Auf Grund der Untersuchungen kann wohl gesagt werden, daß der aus der Haut isolierten Hefe eine pathogene Bedeutung zukommt, so daß *Plaut*, welcher in die Präparate Einsicht nahm und den Stamm beurteilte sich für die Diagnose Blastomykose aussprach. *Přibram* bezeichnet den kultivierten Sproßpilz als eine Hefeart, welche am meisten der von *Buschke* beschriebenen nahesteht und rechnet dieselbe auf Grund der Einteilung von *Sasakawa* zur Gruppe der Torulae. (Projektion und Demonstration von histologischen Präparaten. Ausführliche Publikation erscheint an anderer Stelle.)

---

73. Herr **Rocha da Lima**-Hamburg: **Über Blastomykose, venerisches Granulom und klimatische Bubonen.**

M. H.! Den Teilnehmern am Dermatologenkongreß in Hamburg 1922, die unser Institut für Tropenkrankheiten besucht haben, wurden unter anderen Bildern von exotischen Krankheiten, auch kurz einige von den Krankheiten gezeigt, die heute Gegenstand einer eingehenden Besprechung sein sollten, wenn dazu die notwendige Zeit zur Verfügung stünde. Da dies nicht der Fall ist, so muß ich mich auf eine schnelle Demonstration von Diapositiven beschränken, die sich vorwiegend auf die Untersuchung von Fällen beziehen, die ich im letzten Jahre in Brasilien zu beobachten Gelegenheit hatte.

Von der vielleicht irrtümlichen Annahme ausgehend, daß nicht alle diese Krankheiten Ihnen allen bekannt sind, und es Sie deshalb interessieren könnte, etwas darüber zu hören, und weil einerseits die Tropenpathologie schon viel zum Fortschritt unserer Kenntnisse, besonders

der Infektionskrankheiten, beigetragen hat, und andererseits diese Krankheiten unter Umständen auch hier bei Überseern zur Beobachtung kommen können, möchte ich mir erlauben, Ihre Aufmerksamkeit in Anspruch zu nehmen.

Es ist augenblicklich nicht möglich den Begriff „Blastomykose" genau und scharf abzugrenzen, weil unsere Kenntnisse der Blastomyceten, besonders ihre Beziehungen zu anderen Pilzen, noch sehr unvollkommen sind. Wir können die Bezeichnung Blastomykose entweder im engeren Sinne nur für die Saccharomykosen gebrauchen, oder im weiterem Sinne als Sammelname für alle Krankheiten anwenden, deren pflanzliche Erreger im Organismus sich vorwiegend durch Sprossung vermehren, oder sogar auch die Bezeichnung auf diejenigen ausdehnen, die nur eine gewisse Ähnlichkeit mit den Sproßpilzen aufweisen. Das ist zwar wissenschaftlich sicher falsch, ist aber ein Sammelname, unter welchen in Büchern und Zeitschriften diese noch wenig bekannten Erkrankungen gefunden werden können.

Die Untersuchung dieser Mikroorganismen im Gewebe, die Beobachtung ihrer Morphologie, Vermehrungsmodus und die Reaktion des befallenen Organismus gestattet zwar keine sichere systematische Einteilung, aber doch eine gewisse Gruppierung derselben, die hauptsächlich für die Diagnose, aber auch für die Systematik von erheblicher Bedeutung sein kann. Zur Untersuchung im Gewebe eignen sich besonders die Gram- und Heidenheinschen Färbungen, sowie die Untersuchung im ungefärbten Zustand nach Zusatz von Kalilauge bei Abblendung des Mikroskops. Ich möchte darauf hinweisen, daß im Gegensatz zu den Leishmaniosen, bei welchen häufig die Erreger so spärlich sind, daß wir sie in vielen Läsionen trotz Untersuchung zahlreicher Schnitte nicht finden, bei den Blastomykosen die Parasiten in der Regel sehr zahlreich in allen Läsionen vorhanden sind, so daß der Befund vereinzelter Gebilde, die an Blastomyceten erinnern, nur mit äußerster Vorsicht zu deuten ist. Durch Quellungsvorgänge und atypische Färbung einzelner Zellen, besonders im eitrig-infiltrierten Gewebe, können Blastomyceten vorgetäuscht werden. Auf die lichtbrechende Kapsel ist besonders zu achten.

Als echte exotische *Blastomykose* im engeren Sinne des Wortes möchte ich Ihnen vor allem die zuerst von *Darling* am Panamakanal beschriebene *Histoplasmosis* demonstrieren, deren Erreger ein von *Darling* für Protozoon gehaltener und *Histoplasma capsulatum* genannter Sproßpilz ist. Klinisch verläuft die Krankheit wie der Kala-Azar, d. h. wie eine allgemeine, anemisierende Infektion mit Milz- und Leberschwellung, die zum Tode führt, pathologisch-anatomisch findet man Darmgeschwüre, Vergrößerung der Milz, Cirrhose der Leber und miliäre Knötchen in allen Organen, als ätiologischer Befund sind die genannten

Parasiten in großen Mengen in Makrophagen vorhanden. In Ausstrichpräparaten erinnern sie sehr an Leishmaniosen. Daher die erklärliche irrtümliche Deutung des Entdeckers. Ich habe 1912 darauf hingewiesen, daß die Untersuchung im ungefärbten Zustand und nach *Gram* und nach *Heidenhein* gefärbte Präparate keinen Zweifel zuläßt, daß es sich um stark lichtbrechende grampositive und durch einfache Sprossung in typischer Weise sich vermehrende Sproßpilze handelt. Über die Beziehung zu der von *Busse* und *Buschke* beschriebenen Blastomykose kann ich mich nicht äußern, da es mir noch nicht gelungen ist, Präparate von diesem Fall zu sehen. In Größe und Gestalt erinnern sie sehr an den Erreger der Lymphangitis epizootica der Pferde. Letztere färben sich nicht so vollkommen nach *Gram* und sind Eitererreger, während das Histoplasma nur zur Bildung fibröser Knötchen führt, ohne Ansammlung von Leukocyten. Beide liegen vorwiegend intracellulär in Makrophagen.

Beide unterscheiden sich scharf von denjenigen Sproßpilzen, die im Gewebe Kolonien bilden, keine Reaktion erzeugen, sondern das Gewebe verdrängen und eine schleimige, sich metachromatisch färbende Substanz sezernieren, in welcher sie zoogleenartig eingebettet sind. Als Beispiel dieser Gruppe dient eine bösartige Blastomykose des Meerschweinchens, die ich Ihnen hier vorführe. Höchstwahrscheinlich gehört der vorhin von *Arzt* mitgeteilte Fall hierher.

Eine zweite, schon zu den Blastomykosen im weiteren Sinne gehörende, in Nord- und Südamerika weit verbreitete Krankheit ist die zuerst von *Posadas* und *Wernicke* in Buenos Aires 1890 als Psorospermiose beschriebene, dann von *Gildchrist* und *Rixford* 1894 als Blastomykose erkannte und von *Ricketts* Oidiomykose genannte Krankheit. Diese Bezeichnung hat den Vorteil einfacher zu sein. Der Erreger wurde *Coccidiodes immitis* von *Gildchrist* und *Rixford* genannt. Danach schlug *Ophüls* die Bezeichnung *Coccidiodal granuloma* für die Krankheit vor. Es ist unmöglich, hier die vielen anderen vorgeschlagenen Bezeichnungen anzuführen. Diese Krankheit ist nicht mit der durch den Blastomyces dermatitis verursachten Gildchristschen Dermatitis identisch.

Es handelt sich um eine schwere, fast immer zum Tode führende Krankheit, die als Haut- oder Schleimhauterkrankung beginnt, um sich dann über die Lymphdrüsen auf alle Organe zu verbreiten. Sie bildet makroskopisch und mikroskopisch Läsionen, die sehr an Tuberkulose erinnern und leicht damit verwechselt werden können, wenn nicht auf den Erreger geachtet wird. Meistens wird die Schleimhaut des Mundes oder der Nase zuerst befallen, ebenso wie die Haut in der Umgebung. In diesem Stadium sind die Geschwüre denen der Leishmaniose ähnlich. Diese Läsionen können aber minimal sein, in den Tonsillen oder im Darm versteckt bleiben, so daß die Krankheit als

allgemeine maligne Erkrankung, die sehr an ein malignes Lymphogranulom erinnert, verläuft.

Der Erreger ist ein 5—50 μ großer Parasit mit lichtbrechend, doppelt konturierter Kapsel und Fetttröpfchen im Protoplasma. In Kulturen sprossen aus den reifen Parasiten mehrere Mycelien in allen Richtungen, im Gewebe bilden sich dagegen niemals typische Mycelien, sondern nur kleine runde Gebilde, die Sporen genannt werden. Nach der Beschreibung aller Autoren bilden sich diese Sporen innerhalb der Parasiten und werden dann ausgestoßen, nachdem sie einige Zeit innerhalb der Kapsel gesehen werden können. Es ist geradezu das typische Bild dieser Mikroorganismen im Gewebe, die blasse, schlecht färbbare, von ihren zahlreichen Sprößlingen umgebene Mutterzelle. Eine Sprossung im Gewebe wird von den meisten Autoren in Abrede gestellt. Nun habe ich aber gerade eine mehrfache Sprossung als eine häufige Vermehrungsform beobachtet. Sie entspricht auch durchaus dem Verhalten der Parasiten in den Kulturen, nur runden sich die sprossenden Mycelien zu sproßpilzähnlichen Gebilden ab. Ob zweierlei Vermehrungsarten vorkommen, Endosporenbildung und mehrfache Sprossung, oder die sogenannte Endosporenbildung vielleicht mehr als ein verbreitendes Vorstadium der mehrfachen Sprossung ist, möchte ich noch unentschieden lassen. Meine Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, doch habe ich den Eindruck, daß die mehrfache Sprossung die typische Vermehrungsweise dieser Parasiten ist. Aus diesem Photogramm, wo im gleichen Gesichtsfeld nebeneinander Parasiten im Stadium der sogenannten Sporulation und der mehrfachen Sprossung zu sehen sind, geht hervor, daß es sich nicht um zweierlei Mikroorganismen handelt, sondern daß wahrscheinlich eine Verschiedenheit der Deutung von mikroskopischen Befunden die Abweichung zwischen meiner und anderen Auffassungen erklärt.

Jedenfalls kann der histologische Beweis der Zugehörigkeit eines Falles zu dieser Krankheit erst als erbracht gelten, wenn die charakteristische, multiple Bildung von Sprößlingen nachgewiesen worden ist. Die Knötchen sind je nach dem Organ verschieden. In der Regel überwiegt der fibröse Charakter mit mehr oder weniger starker Beimengung von Plasmazellen. Epitheloidzellen, wenn vorhanden, weisen keine besondere Anordnung auf. Riesenzellen sind oft, manchmal in außerordentlich großer Zahl, im Knötchen verstreut. Die Parasiten liegen aber keineswegs immer intracellulär. In den Riesenzellen finden wir sie in allen Größen vertreten. Innerhalb der Zellen kann man am besten die sprossenden Formen beobachten. In Abwesenheit von Riesenzellen sind die Parasiten oft zu groß, um Platz in einer Zelle zu finden. Sie sind dann von mehreren Zellen umgeben. Oft findet man Parasiten von verschiedener Größe nebeneinander, so daß eine einfache Sprossung nach Art der Saccharo-

myceten vorgetäuscht werden kann. Die Parasiten färben sich keineswegs gleich, die einen violett mit Hämatoxylin, die anderen (meistens die größeren, vielleicht im Verfall begriffenen) mit Eosin oder gar nicht. Nach *Gram* färben sich die ganz jungen Sprößlinge dunkelviolett, größere Parasiten sehr unregelmäßig, bald gut, bald ungleichmäßig, meistens überhaupt nicht. So findet man bei den Vermehrungsformen die fast farblose Mutterzelle in der Mitte von den stark gefärbten Sprößlingen umgeben. Schon im Eiter bilden die Coccidiodes Mycelien. Auf Kartoffel-, Rüben- und Maltoseaghr wachsen sie zu großen Kolonien bald braun, feucht, faltig und ohne Luftmycelien und bald diese bildend in der Gestalt von feinen Watteflocken oder Mäusehaaren.

Nun gestatten Sie mir eine andere, sicher nicht zu den echten Blastomykosen gehörende Krankheit vorzuführen, deren Erreger im Gewebe nur als runde lichtbrechende Gebilde erscheinen, die an Blastomyceten erinnern, so daß die Krankheit nur unter dem Sammelnamen Blastomykose im weitesten Sinne untergebracht werden könnte und bereits untergebracht worden ist, z. B. als „Chromoblastomykose". Es ist die *Dermatitis verrucosa*. Sie wurde zum erstenmal von *Pedroso* und *Gomes* 1911 in Brasilien beobachtet, aber zuerst 1915 von *Lane* und *Medlar* in Nordamerika beschrieben. Diese eigentümliche Hautmykose wurde seitdem mehrfach sowohl in Mittelbrasilien (*Pedroso* und *Gomes*, *Terra*, *Torres*, *Fonseca* und *Leão*) wie in der französischen Guyane (*Fougere*) wie auch in Rhodesien (*Mouchet* und *van Nitsen*) beobachtet. Doch sind im ganzen kaum 30 Fälle genauer untersucht worden. Den Fall, den ich Ihnen hier vorführe, ein Neger, Landarbeiter, mit ausgesprochenen Erscheinungen an den Füßen, Händen, Beinen und Armen, habe ich in *S. Paulo* (Brasilien) in der Klinik von Prof. *Lindenberg* im vorigen Jahre untersuchen können. Dazu einige Präparate von einem Fall von *Pedroso*, ebenfalls aus S. Paulo.

Es handelt sich um eine chronische, viele Jahre anhaltende, parasitäre, aber scheinbar nicht kontagiöse Hautaffektion, die fast nur bei barfußlaufenden Landarbeitern, und zwar zuerst an den unteren Extremitäten, auftritt. Verletzungen scheinen oft die Eingangspforte des vermutlich in der Natur saprophytisch lebenden Krankheitserregers zu sein. Die Krankheit beschränkt sich auf die Haut, denn trotz langjährigen Bestehens ist ein weiteres Eindringen der Infektion in den Körper oder ein Übergreifen auf eine Schleimhaut nie beobachtet worden.

Die Krankheit beginnt als kleine, feste, weißliche, vorragende Knötchen, die sich dann gruppieren und miteinander durch subepidermale Infiltrate verbinden, die Gruppe wächst dann weiter in die Höhe, so daß sie bei weiterer Entwicklung schließlich wie blumenkohlartige Efflorescenzen von verschiedenen Dimensionen aussehen. Diese fühlen

sich fest an, doch spürt man durch die sehr feste, verhornte Oberfläche einen weicheren Kern. Dem makroskopischen entspricht auch der histologische Befund. Ein der Haut senkrecht geführter Schnitt bietet im Mikroskop das Aussehen einer Gebirgskette, die sich aus der stark zellig infiltrierten, verbreiteten, zackig in die Höhe gehenden Cutis bildet, deren epidermaler Überzug außer Verbreiterung und einem geraden Verlauf der Basalschicht nur eine übermäßige Verhornung aufweist. Diese Hornschicht ist aber meistens ebenso breit oder noch breiter als der cutane Teil der Efflorescenzen. Im zweiten Falle fehlt diese starke Hyperkeratose und die scharf spitzige, verruköse Gestalt der Efflorescenzen. Hier wie dort bildet den charakteristischsten Befund die Anwesenheit von scharf abgegrenzten und hervortretenden Zellnestern aus Epitheloidzellen, in deren Mitte frei neben Leukocyten (Eosinophile) oder in Riesenzellen eingeschlossen braune, runde oder manchmal eckige, doppelkonturierte, hefeähnliche Gebilde liegen, die im Gewebe nur in dieser rundlichen Gestalt vorkommen, aber auf Nährboden übertragen Mycelien und dunkelbraune, schimmelpilzähnliche Kolonien bilden. Außer in diesen Nestern findet man den „Phialophora verrucosa" genannten Parasit, in Riesenzellen eingeschlossen, die meisten von lymphocytären Zellen umgeben, in der vorwiegend mit Plasmazellen und neugebildeteten Blutcapillaren stark durchsetzten Cutis dicht unter der Epidermis liegen.

Zum Schluß gestatten Sie mir eine Reihe von Präparaten von zwei exotischen Krankheiten zu demonstrieren, die als 4. und 5. Geschlechtskrankheit aufzufassen sind. Zuerst histologische Bilder des *venerischen Granuloms*, das eine typische Caro luxurians darstellt, und dann der Erreger: „*Calymmatobacterium granulomatis*" (*Aragão* und *Vianna*) innerhalb von Histiocyten sowohl in Ausstrich wie in Schnittpräparaten. Hierbei möchte ich auf die Entdeckung *G. Viannas* hinweisen, der die allseitig bestätigte spezifische Wirkung des Tartarus stibiatus auf diese Krankheit festgestellt hat. Folgende Bilder zeigen die Heilwirkung dieser Therapie.

Die letzten Bilder beziehen sich auf die sogenannten „*Klimatischen Bubonen*", die unter verschiedenen Namen seit 1859 beschrieben worden sind, aber deren Beziehungen zu einem primären Genitalaffekt erst in den letzten Jahren bekanntgeworden sind. Der Erreger ist noch unbekannt. Histologisch kennzeichnen sich die zahlreichen, sich nie verschmelzenden Eiterherde durch die sehr breite, aus senkrecht zur Mitte und infolgedessen radiär liegenden Epitheloidzellen gebildete Randzone. Die chirurgische Behandlung gibt die besten Resultate.

74. Herr **Justus**-Budapest: **Einige Fälle von Blastomykose mit Demonstration von Moulagen und Präparaten.**

Er zeigt 14 Fälle von Hautblastomykose in Moulagen. Demonstriert die besonderen, recht charakteristischen klinischen Eigenschaften dieser allzuselten diagnostisierten Erkrankung. Mit Ausnahme eines Falles vom *Busse-Buschke-Typus* waren alle anderen der *Gildchrist-Art* angehörig. Bei einer größeren Zahl gelang die Reinkultur sich stark pathogen erweisender Krankheitserreger. Bei sämtlichen der Nachweis in den Schnitten. Zahlreiche Fälle zeigten innere Metastasen, besonders auffällig war die häufige Beteiligung des Larynx. Die Prognose ist viel ernster zu stellen als nach der Literatur zu vermuten. Es werden mikroskopische Schnitte, ferner Präparate aus Reinkulturen demonstriert. Ausführliche Publikation wird folgen.

Diskussion.

Herr **Delbanco**-Hamburg bereitet die Publikation[1]) eines vermeintlichen Falles von Blastomykose vor, dessen Präparate seit 20 Jahren bei ihm liegen, und der ihn zu Arbeiten mit pathogener Hefe angeregt hat. Die Aufklärung des Falles hatte ergeben, daß die für Blastomyceten angesprochenen Gebilde inmitten der erweichten Partien des Epithelioms in ganz besonderer Weise *verändertes Elastin* waren. Über eine gleiche Beobachtung bei der *Gildchrist*schen Dermatose, die sicher noch kein geschlossenes Krankheitsbild darstellt, hatte *P. G. Unna* vor Jahren berichtet.

Herr **Rost**-Freiburg weist bezüglich der klimatischen Bubonen daraufhin, daß er schon vor 10 Jahren die Vermutung ausgesprochen hat, daß es sich um eine *venerische* Infektion handeln müsse (Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**, 677).

Er konnte damals an Bord eines deutschen Kriegsschiffes in Westindien feststellen, daß nur solche Leute der Besatzung erkrankten, welche Geschlechtsverkehr mit farbigen Weibern gehabt hatten; ferner, daß eine gewisse Inkubationszeit von 6—7 Wochen von der vermuteten Ansteckung bis zum Auftreten des Bubos verstreicht. In der Hälfte seiner Fälle waren neben den Leistendrüsen auch die oberen Beckenlymphdrüsen (L. gl. iliacae) in gleicher Weise miterkrankt. — Da nach eignen Beobachtungen sowohl wie nach Angabe der ortsansässigen Ärzte klimatische Bubonen bei Weibern nicht bekannt sind, muß angenommen werden, daß sich das hypothetische Virus in der Vagina der Farbigen als Saprophyt befindet, ohne beim Wirt pathogen zu werden, daß es sub coitu auf den Mann übertragen wird und dort nach mehrwöchiger Inkubation, d. h. Vermehrung und Ausbreitung im regionären Lymphbezirk, zur Ausbildung der typischen Bubonen führt.

Sollte diese Annahme zutreffen, so wäre damit ein Parallelismus hergestellt zu den Beobachtungen *Sommers* an der Westfront im Kriege, der bezüglich des *Unna*schen Streptobacillus zu ähnlichen Anschauungen gelangte, indem er nachwies, daß dieser sich als Saprophyt in der Vagina und Urethra von sicheren Infektionsquellen finden könne (Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1161).

---

[1]) Inzwischen in Virchows Archiv erschienen. Eugen Fränkel-Festschrift Sept./Okt. 1923.

Herr **Kyrle.** Der Vortragende hat schon bemerkt, daß die histologischen Bilder bei Blastomykose denen bei Aleppobeule völlig gleichen können. Dies trifft in der Tat zu, bei meinen experimentellen Studien mit *Reenstierna* über Aleppobeule habe ich wiederholt Stadien zu sehen Gelegenheit gehabt, wo absolut dieselbe Struktur wie bei der Blastomykose entwickelt gewesen ist. Aber es muß, um dies finden zu können, eben ein ganz bestimmtes Stadium in der Entwicklung des Krankheitsprozesses getroffen sein, neben diesen stößt man dann wieder auf Bilder genug, die ganz andere Struktur erkennen lassen, und es wäre demnach nichts verfehlter, als etwa zu glauben, daß bei Blastomykose und bei Aleppobeule eine spezifische Gewebsstruktur gegeben ist, und daß man daher bei Untersuchung solcher Fälle etwa immer jene Bilder finden müsse, die hier demonstriert wurden.

Herr **Buschke**-Berlin. Was zunächst die Beobachtung von Herrn *Arzt* betrifft, so ist sie meiner Meinung nach ein absolut sicherer Fall von Haut-Blastomykose, außerordentlich analog der ersten Beobachtung. Was die Bemerkungen von Herrn *Arndt* betrifft, so kann ich ihnen nicht beistimmen. Es gibt doch schon eine Anzahl gut untersuchter und sicherer Fälle der europäischen Formen der Blastomykose. Ich verweise auf die Beobachtungen *Curtis*, *Laederichs*, einzelne Beobachtungen in Madagaskar, in Japan. Ich möchte aber auch weiter darauf hinweisen, daß unter den in Nord- und Südamerika berichteten Fällen sowohl klinisch wie mikroskopisch sich Formen finden, die sich unserer Erkrankungsform anschließen. Dagegen gebe ich darin Herrn *Arndt* recht, daß auf der anderen Seite zu häufig vielfach Blastomykose diagnostiziert wird, wo es sich um Affektionen handelt, bei denen Hefen nur sekundär eingedrungen sind. Ich lege deshalb auch nicht so großen Wert auf den mikroskopischen Nachweis der Sproßpilze in den Sekreten und etwa vereinzelter im Gewebe, auch nicht auf ihre pathogene Wirkung gegenüber Tieren, wenngleich dieselbe natürlich bei der Feststellung der Blastomykose nicht ohne Bedeutung ist. Aber ich weise darauf hin, daß schon in der ersten Zeit der Blastomykoseforschung *Lydia Rabinowitsch* eine Anzahl von wilden Hefen feststellte, von denen nicht bekannt ist, daß sie krankmachend auf natürlichem Wege wirken und doch für Tiere sich pathogen erwiesen. Viel mehr Wert lege ich auf die engen biologischen Beziehungen der Sproßpilze zum Gewebe und auch auf die akzidentelle Membran.

Wenn ich noch zu den schönen Demonstrationen von Herrn *Rocha da Lima* einige Worte sagen darf, so möchte ich zunächst erwähnen, um an das Vorhererwähnte anzuknüpfen, daß der Schleimcharakter der akzidentellen Membran, wie Herr *Rocha da Lima* das eben erwähnt hat, mir noch nicht ganz erwiesen zu sein scheint, wie überhaupt ihre Entstehung. Sie darf natürlich mit der doppelt konturierten Membran des eigentlichen Sproßpilzes nicht verwechselt werden. Im übrigen weise ich darauf hin, daß gerade die neueren Untersuchungen von *Sasakava* über das Fehlen der Sporenbildungen, die ich in einer Arbeit mit *Harry* durch andere Färbmethoden bestätigen konnte, es nicht ausgeschlossen erscheinen lassen, daß die pathogenen Sproßpilze womöglich eine Sonderform in diesem vielfach noch nicht ganz erforschten System einnehmen. Bezüglich dieser Sporenbildung möchte ich darauf hinweisen, daß die interessante Entwicklungsform, die Herr *Rocha da Lima* in einem Präparat der Oidiummykose uns zeigte, auch bezüglich der Sporennatur dieses Gebildes deshalb noch der weiteren Prüfung bedarf. Und hier möchte ich auch eine Ansicht von Herrn *Rocha da Lima* doch etwas richtig stellen: er sagte, wenn ich mich recht erinnere, daß nur, wenn diese eigentümliche radiäre Sproßform sich fände, man berechtigt sei, den betreffenden Mikroorganismus zu den Oidiummyceten nach der Nomenklatur der älteren amerikanischen Autoren zu rechnen. Das trifft sicher nicht zu, denn ich besitze Original-

präparate von *Gildchrist* und anderen Autoren, bei denen diese Form sich nicht findet und zweifellos Oidiomyceten vorlagen, wie durch Kultur und Impfung festgestellt war. Dazu kommt, daß bereits *Rickets*, den Herr *Lima* ja auch erwähnt hat, kulturell festgestellt hat, daß es verschiedene Formen dieser Pilze gibt. Ich selbst hatte Gelegenheit, mir von *Rickets* zur Verfügung gestellte Kulturen ja bereits vor Jahrzehnten zu untersuchen, und habe ja auch in meinen Arbeiten darüber berichtet und kann die Angaben von *Rickets* nur bestätigen, daß sowohl das makroskopische Wachstum, die Pigmentbildung und das mikroskopische Verhalten hier Differenzen ergibt. Ich habe auch damals bei vielen Untersuchungen nie diese Sproßform gefunden und halte es für möglich, daß hier vielleicht eine besondere Form vorliegt.

Wenn Herr *Rocha da Lima* die Bezeichnung „Blastomykosis" bemängelt, so hat er insofern Recht, als die Bezeichnung „Blastomyceten" botanisch wenig sagt, denn es gibt auch Sproßformen als Entwicklungsstadien höherer Pilze. Aber es lag ein besonderer Grund vor, warum ich diesen indifferenten Ausdruck von *Nägeli* übernommen, auf dieses ganze Gebiet übertragen und diese verschiedenartigen Infektionen unter der Bezeichnung „Blastomykose" zum erstenmal zusammengefaßt habe. Das ist erstens der Umstand, den ich bereits in meinen ersten Arbeiten erwähnt und festgestellt habe, was Herr *Lima* auch erwähnt hat, daß auch die amerikanischen Oidiummyceten im Gewebe nur in Sproßform sich finden, während sie auf den Kulturen auch Mycelfäden und sogar Luftmycel bilden. Deswegen habe ich diese Affektionen den Sproßpilzaffektionen angegliedert. Dazu kommt, daß zwar in den äußersten Flügeln diese verschiedenen Affektionen der europäischen und der amerikanischen — wie man so im allgemeinen, wenn auch nicht ganz richtig geographisch sagt — sowohl klinisch wie mikrobiologisch sich sehr different verhalten, aber dazwischen sich alle möglichen Übergänge vielfach finden, sowohl in klinischer, anatomischer und parasitärer Beziehung, so daß es nicht immer im einzelnen Fall mit absoluter Sicherheit möglich ist, wohin der Fall zu gruppieren sei. Aus diesem Grunde hielt ich es für praktisch, alle diese Affektionen unter der Bezeichnung „Blastomykose" zusammenzustellen, was ja auch, wie vielfach anerkannt ist, sich nach der praktischen Seite hin vollkommen bewährt hat. Der Ausdruck hat sich eingebürgert, und wir wissen, was unter demselben zu verstehen ist. Ein großes Verdienst von Herrn *Rocha da Lima* ist die Zurückführung der Histoplasmose auf Sproßpilze. Was die Meerschweinchen-Blastomykose betrifft, so möchte ich nur erwähnen, daß die Kenntnis dieser Tatsache sehr alt ist. So ist bereits in den ersten Jahren der Hefeforschung durch *Mafucci* und *Sirlev* ein pathogener Sproßpilz bei einer Spontanerkrankung des Meerschweinchens gefunden worden. Ich habe mit dieser Kultur vielfach Untersuchungen angestellt und in den ersten Arbeiten bereits darüber berichtet. Was die therapeutische Seite betrifft, so sind die Berichte amerikanischer Autoren eigentlich mehrfach nicht so pessimistisch, wie Herr *Lima* es dargestellt hat. Es wird doch von Erfolgen durch die Behandlung mit Jodkali berichtet. Zum Schluß möchte ich auch gegenüber Herrn *Arndt* erwähnen die große pathogene Bedeutung, welche die eigentlichen Hefen in der Tierforschung gewonnen haben. Die Lymphangitis epicoctica ist eine in den verschiedenen Ländern und Erdteilen epidemische und sehr verbreitete Krankheit, hervorgerufen durch Sproßpilze, über welche in der Veterinärliteratur eine große Menge von Arbeiten existieren. Erst jüngst hat Herr *Schmey* einen eingehenden Vortrag über die diesbezüglichen Untersuchungen mit Demonstrationen in der „Berliner pathologischen Gesellschaft" gehalten; und im Anschluß daran halte ich es für einen Akt historischer Gerechtigkeit, wenn wir hervorheben, daß eigentlich ein Tierarzt der erste war, der bereits im Jahre 1893 eine solche bei Tieren vorkommende Krankheit, wenn auch nicht kulturell, so

doch mikroskopisch auf Oidien zurückführte. Es war der Professor der Veterinärmedizin *Tokishige* in Tokio. Im Gegensatz hierzu haben die ersten amerikanischen Autoren, selbst *Gildchrist* und *Posadas*, wie Herr *Lima* auch das schon erwähnte, die Sproßpilze für Coccidien gehalten. Ich habe bereits in einer meiner ersten Arbeiten die *Posadas*schen Beobachtungen auf ihre richtige Sproßpilznatur, soweit das nach der Beschreibung möglich war, zurückgeiührt. Jedenfalls aber werden Sie aus diesen schönen Demonstrationen nun den Eindruck gewonnen haben, daß hier eine wichtige und sehr große, praktisch und biologisch wichtige Krankheitsgruppe vorliegt, und daß es nicht angeht, anzunehmen, daß diese Mikroorganismen keine solche wären, sondern Degenerationsprodukte von elastischen Fasern usw. Wer sich einigermaßen mit diesen Dingen beschäftigt hat, wird in diese irrtümliche Auffassung nicht verfallen können, aber es ist notwendig, bei allen Erkrankungsformen, auch wenn sie äußerlich sehr ähnlich den geschilderten sind, die Parasiten nachzuweisen, sonst ist der blastomykotische Charakter nicht erwiesen.

Herr Justus-Budapest: **Schlußwort.**

Zweifel betreffend die Natur gewisser Körperchen im Ausstrich entscheidet natürlich am bestimmtesten die Kultur. Diese ist in einem Drittel unserer Fälle gelungen. Bei mikroskopischer Untersuchung beachte man das starke Lichtbrechungsvermögen dieser Gebilde: Beobachtung bei heruntergeschraubten Abbé.

---

75. Herr Ernst Sklarz-Berlin: **Zur Kenntnis der Keratodermia maculosa disseminata symmetrica (Buschke-Fischer).**

Im Jahre 1910 beschrieben *Buschke* und *Fischer* im 5. Faszikel der Iconographia dermatologica bei einem etwa 40jährigen Manne ein Krankheitsbild, dem sie den Namen *Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris et plantaris* beilegten. Es handelte sich im wesentlichen um nur wenige Millimeter große, gelblich scheinende, hyperkeratotische Efflorescenzen, die in ihrer Mitte meist eine kleine Delle aufwiesen und sich auf den Handflächen und Fußsohlen unregelmäßig verteilt, aber in großer Zahl vorfanden. Histologisch zeigten sich an den betr. Stellen eine Hyperkeratose, keine Parakeratose, keine Hornpfröpfe, keine Veränderungen an den Schweißdrüsen, starke Verbreiterung der Granulosaschicht, die in der Mitte der Delle unscharf gegen das Stratum lucidum abgesetzt war, keine entzündlichen Infiltrate. Das Leiden bestand bei dem Patienten, der sehr nervös war, seit bereits etwa 20 Jahren. — Dieser geschilderten Affektion außerordentlich ähnlich sind die Krankheitsbilder, die *Vörner* später unter dem Namen *Helodermia simplex et annularis* und *Brauer* als *Keratoma dissipatum hereditarium* beschrieben; Fälle der gleichen Art publizierten weiterhin unter der von *Brauer* vorgeschlagenen Bezeichnung

Junghanns und in allerjüngster Zeit *Brann*, unter der von *Buschke* und *Fischer* geprägten Nomenklatur *Galewsky*, *Oppenheim* und *Callomon*. *Galewskys* Fall ist deswegen interessant, weil der Autor seinen Kranken über viele Jahre beobachten und feststellen konnte, daß die anfangs streng disseminierten Knötchen im Laufe der Zeit einer mehr diffusen Keratose an den Handflächen Platz machten. *Oppenheims* Fall ist erwähnenswert, weil bei außerordentlicher Typizität Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion wahrscheinlich sind. Wie vor allem *Callomons* ähnelt auch *Branns* Fall trotz der anderen Bezeichnung dem Standardfalle *Buschkes* und *Fischers*, sie gleichen aber auch in geradezu verblüffendem Maße einem neuen Falle, den ich bereits vor knapp $^1/_2$ Jahr in der Berliner Dermatologischen Gesellschaft demonstrieren konnte. Ganz besonders tritt diese Ähnlichkeit hervor beim Vergleich der histologischen Befunde, auf die ich weiter unten noch zu sprechen komme.

Es handelt sich bei meiner Patientin um eine 28jährige Frau, die wegen Lues latens auf die Abteilung aufgenommen wurde, und bei der die Handaffektion als Nebenbefund festgestellt wurde. Diese ist sonst nicht in der Familie vorgekommen, hat ihr selbst keine besonderen Beschwerden gemacht, vor allem hat sie nie gejuckt und ist auch nicht mit entzündlichen Erscheinungen einhergegangen. Nur bei festem Zufassen empfindet die Patientin ein leicht störendes Gefühl. Die Allgemeinuntersuchung ergab keinen von der Norm abweichenden Befund. Die Affektion selbst besteht in zahlreichen, im Durchschnitt etwa stecknadelkopfgroßen, grau-gelblich schimmernden Efflorescenzen, die ohne besondere Anordnung oder Gruppierung über beide Handflächen verteilt sind, zum Teil sich auf den Beugeseiten der Finger finden. Die Mehrzahl von ihnen trägt in ihrer Mitte eine kleine kraterförmige Delle von runder oder leicht ovalärer Gestalt. Hornpfröpfe oder Schuppen lassen sich nirgends feststellen, desgleichen keine entzündlichen Ränder. Im übrigen sind die Hände frei von pathologischen Erscheinungen, es bestehen vor allen Dingen keine Nagelveränderungen und keine Dishydrosis. Auch die Fußsohlen sind nicht befallen, wie auch der ganze übrige Körper keine derartigen Efflorescenzen aufweist.

Es handelt sich also um eine einwandfreie *Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris* (*Buschke-Fischer*), weshalb ich auf differentialdiagnostische Erörterungen, mit denen schon diese Autoren das Krankheitsbild in umfassender Weise abgegrenzt haben, verzichten zu können glaube, um so mehr, als auch das histologische Bild absolut typisch war.

Dieses zeigt zunächst eine sehr starke *Hyperkeratose* im Bereich der Dellen, Parakeratose ist nicht nachweisbar. Die Einsenkungen mar-

kieren sich an der eigentlichen Epidermis sogar noch deutlicher als an den oberflächlichen Lagen der Hornschicht, die sich in breiten Bändern dahinzieht. Das *Stratum lucidum* tritt deutlichst verbreitert hervor. Auch die *Granulosaschicht* ist verbreitert, in der Gegend der Mitte der Delle nicht so scharf wie sonst gegen das Stratum lucidum abgesetzt. Die *Retezapfen* sind im Gebiet der Efflorescenz mehr ausgeglichen, zu ihren Seiten lang und etwas den flachen Teil umgreifend, als ob er gleichsam mit Fingern herausgehoben werden sollte, ein Vergleich, der wohl besser als der freilich auch gute der „Krebsscheren“ die tatsächlichen Verhältnisse wiedergibt. Die Zellen der langen Zapfen erscheinen zum Teil gebläht und vakuolisiert, ihr Kern ist manchmal an die Zellwand gedrückt. Ähnliche Veränderungen zeigen sich auch bisweilen an den Basalzellen im Gebiet der Einsenkungen, Prozesse, die selbst auf den Mikrophotogrammen[1]), die wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. *Christeller*, des Prosektors des Pathologischen Instituts des Virchowkrankenhauses in Berlin, verdanken, zu erkennen sind. Entzündliche Infiltrate fehlen sowohl in der Epidermis als auch in der Cutis und Subcutis, desgleichen lassen sich nirgends Veränderungen an den Schweißdrüsen nachweisen, die zudem in der Gegend der Dellen nicht vermehrt sind, sondern eher an Zahl vermindert erscheinen.

So stimmt denn der ganze Symptomenkomplex derart genau auch mit den als Keratoma dissipatum hereditarium veröffentlichten Affektionen überein, daß es unter Außerachtlassung der immerhin vorhandenen geringen Unterschiede vorteilhaft sein dürfte, alle diese und ähnliche Anomalien unter einen einheitlichen Begriff zusammenzufassen, wie es *Galelsky* schon auf dem 12. Deutschen Dermatologenkongreß getan hat, der dafür als am besten geeignet den von *Buschke* und *Fischer* geprägten Namen vorschlug. Auch *Callomons* Publikation, die erst vor wenigen Tagen im Archiv für Dermatologie und Syphilis erschienen ist und mir bis dahin nur in kurzem Referat zugänglich war, unterstützt diesen Vorschlag. Eine derartige Vereinheitlichung der Nomenklatur der an und für sich schon so namenfreudigen Dermatologie wäre auch aus praktischen Gesichtspunkten heraus zu begrüßen, da sie eine leichtere Orientierung über das in Frage kommende Gebiet in Zukunft ermöglichen und die klinische Eingruppierung auch etwas atypischer Formen beim Fehlen der allzuvielen Namen nicht so schwierig gestalten würde. Alle hier herangezogenen Fälle stehen, wie gesagt, trotz mancher Differenz einander doch so nahe, daß sie sämtlich unter den Begriff der *Keratodermia maculosa disseminata symmetrica* rubriziert werden können. Dagegen spricht auch nicht die Erb-

[1]) Sie wurden auf dem Kongreß demonstriert und sind in meiner ausführlicheren Abhandlung über das gleiche Thema (dieses Archiv, **144**, Heft 2) sehr gut abgebildet.

lichkeit, die das Merkmal des Keratoma dissipatum hereditarium ist; denn es werden ja nicht immer alle Nachkommen von dem Leiden befallen, andererseits besteht die Tatsache, daß es sich häufig erst im reiferen Alter einstellt, während die als Keratodermie publizierten Fälle manchmal noch sehr jung und bisweilen kinderlos waren.

Ist auch, wie *Lipschütz* ebenfalls betont hat, die Zahl derartiger Keratodermien vermutlich größer, als den Veröffentlichungen entspricht, so ist das im ganzen vorliegende Material doch noch so gering, daß man sich kaum zur Frage der Ätiologie zu äußern vermag. Lag bei dem *Oppenheim*schen Falle der Gedanke einer endokrinen Störung nahe, so kann man auch bei unserer letzten Patientin vielleicht eine solche annehmen, da bei ihr die ersten Menses erst mit 17 Jahren aufgetreten waren, um sich von da an nur unregelmäßig und stets mit Schmerzen verknüpft zu wiederholen. Der gegebenenfalls heranzuziehende Begriff einer Genodermatose besagt jedenfalls noch weniger in dieser Hinsicht.

Diskussion.

Herr **Callomon**-Dessau. Bei dieser Keratodermieform finden sich oft neben den intradermalen Hornknötchen bzw. deren Steigerungsformen zahlreiche wie mit dem Griffel gestichelte oder mit dem Nadelkopf eingedrückte Vertiefungen, namentlich im Hornmassiv der Fingerkuppen, doch auch an anderen Stellen der Handteller und Fußsohlen, die gleichsam das Negativ des primären Hornknötchens darstellen. *Buschke* und *Fischer* glauben in ihrer ersten Publikation die Entstehung einer solchen Einsenkung auf den Ausfall näher geschilderter schwärzlicher Hornkörperchen zurückführen zu dürfen. Diesen Entwicklungsgang konnte ich bei einem durch 15 Monate beobachteten Falle niemals feststellen. Ich erlaube mir die Anfrage an Herrn *Buschke* zu richten, ob ihm inzwischen vielleicht der Entstehungsnachweis auf histologischem Wege geglückt ist. In dieser Richtung bedarf die klinische Kenntnis der Affektion einer Ergänzung.

76. Herr Gans-Heidelberg: **Keratoma periporale.**

Ein 24jähriger Student — starker Neurastheniker, Beinfetischist — beobachtete auf seinen im übrigen normal gebauten, stark schwitzenden Handinnenflächen seit einer Reihe von Jahren deutlicher werdende und an Zahl zunehmende, bis zu stecknadelkopfgroße, in der Mitte kraterförmig vertiefte, warzenartige Hornpfröpfe, die sowohl in Linien angeordnet als auch einzeln auftraten. Sie sind von braungelber Eigenfarbe und sitzen in einer nicht veränderten Haut. Bevorzugt erscheinen Thenar und Antithenar; jedoch sind auch einzelne der Finger befallen. Beschwerden bestehen nicht. Fußsohlen waren frei. Heredität o. B., ebenso Familie.

Die an 2 verschiedenen Hornpapeln in Reihenschnitten vorgenommene *histologische Untersuchung* ergab eine umschriebene Hyperkeratose

der Schweißdrüsenausführungsgänge ohne Beteiligung der Haarfollikel- und Talgdrüsenostien. Das Zentrum eines solchen Hornpfropfs zeigt eine kraterförmige Vertiefung, die sich in den Ausführungsgang hinab verfolgen läßt. Die übrigen Epidermisschichten werden durch die Hornmassen, welche nach der normalen Umgebung hin sanfter oder steiler abfallen, napfartig eingedellt und erheblich verschmälert, sind jedoch in ihrem feineren Aufbau nicht nennenswert verändert. Der Papillarkörper ist nahezu verstrichen, die Cutis zeigt — von einer perivasculären ganz geringen Zellinfiltration abgesehen — keinerlei Veränderungen.

Die eigenartige Veränderung gehört in die Gruppe der wiederholt beschriebenen symmetrischen fleckförmigen Keratodermien. Sie unterscheidet sich jedoch von der größten Zahl derselben durch die ausschließliche Beschränkung auf den Schweißdrüsenausführungsgang. Dadurch steht sie jenen Fällen nahe, welche von *Besnier* (Übers. v. *Kaposis* Lehrbuch 1892), von *Hallopeau* und *Claisse* (Bull. de la Soc. franç. de dermatol. 1891), *Hallopeau* (Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1895) beschrieben sind, stellt jedoch mit Rücksicht auf die ausschließliche Beteiligung der Schweißdrüsenausführungsgänge ohne irgendwelche andersartigen Veränderungen eine Besonderheit dar.

---

77. Herr **Arzt** und Herr **Fuhs**-Wien: **Zur Kenntnis der herdweisen Keratosen an Händen und Füßen.**

Eine Übersicht über das verwertete Material, das eine größere Anzahl verschiedener, ausschließlich hereditär veranlagter, annähernd symmetrischer Keratosen der Hände und Füße umfaßt, unterscheidet:

1. annähernd diffuse, scharf begrenzte Keratosen,
2. insel- und streifenförmige Keratosen,
3. multiple, kleinherdförmige Keratosen.

Als Vertreter der ersten Gruppe wird ein Fall von *Keratoma hereditarium* (*Unna*) erwähnt. Bis auf vereinzeltes Übergreifen auf das Dorsum der Finger zeigt er typische Lokalisation an Palmae und Plantae (Diapositive).

Die 2. Gruppe wird durch einen Patienten mit der Diagnose *„eigenartige Keratosis palmaris et plantaris“ (Riehl) mit Nagel- und Mundschleimhautveränderungen* repräsentiert. Bei dem 28jährigen Burschen bestanden mächtige streifen- und inselförmige Schwielen in der sonst bis auf geringe Hyperhidrose normalen Haut der Handteller und Fußsohlen (Moulage). Sie waren von deutlicher *Pachyonychie* und *leukoplakischer Mundschleimhautverdickung* begleitet. Die Biopsie (mikroskopisches Präparat) ergab nur eine starke Verdickung der Hornhaut und Verbreiterung des Str. granulosum sowie Akanthose. Der

Fall hat eine entfernte Ähnlichkeit mit einem von *Jadassohn* und *Lewandowsky* beschriebenen.

Unter den 5 Patienten der 3. Gruppe, die vielfach untereinander in *verwandtschaftlichen* Beziehungen standen, soll nur jener mit den markantesten Krankheitsmanifestationen Erwähnung finden. Er zeigte teils einzeln, teils gruppiert *über 200* warzenartige, zentral gedellte bzw. mit Hornpfropf versehene bis linsengroße Efflorescenzen in sonst normaler Haut der Handteller und Fußsohlen (Moulage). Im histologischen Befund (mikroskopisches Präparat) war ausgesprochene Verdickung der Hornschichte mit zentraler Einsenkung, Verbreiterung des Str. granulosum, Akanthose mit *krebsscherenartigem* Verlauf der Retezapfen feststellbar. Diese in der Literatur der letzten Jahre öfter erwähnte Affektion wird unter verschiedenen Namen zitiert, von denen die Bezeichnungen „*Keratoma hereditarium dissipatum*" (*Brauer*) und „*Keratodermia maculosa symmetrica disseminata*" (*Buschke* und *Fischer*) die bekanntesten sind.

Eine eingehende Erörterung werden die wegen verschiedener Momente (Familiengeschichte u. a.) als *Genodermatosen* zu bezeichnenden Krankheitsbilder in einer späteren eingehenden Arbeit über Keratosen der Hände und Füße erfahren.

Diskussion.

Herr **Brünauer**-Wien. Erinnert in der Diskussion zu den vorgeführten Fällen von herdweisen Keratosen der Hände und Füße an ein von *Oppenheim* angegebenes und in der Finger-Festschrift des Arch. im Detail geschildertes Verfahren, welches besonders geeignet ist, Veränderungen der Haut auf Flachhand und Fußsohle rasch und leicht im Bild festzuhalten. Dieses Verfahren, Dermatotypie von *Oppenheim* benannt, läßt nicht nur vertiefte oder erhabene Efflorescenzen deutlich hervortreten, es zeigt auch die Beschaffenheit der Hautoberfläche und ist insbesondere ein Mittel, Veränderungen der Hautoberfläche wie Wachstum oder Verschwinden von Efflorescenzen klar, deutlich und einfach zum Ausdruck zu bringen. Demonstration von Abbildungen.

78. Herr **Kreibich**-Prag: **Über Parapsoriasis atrophicans.**

Die Arbeit wird an anderer Stelle ausführlich erscheinen.

Diskussion.

Herr **Werther**-Dresden. Die Paraps. atroph. kann sehr bunte und polymorphe Krankheitsbilder erzeugen, bei denen die Diagnose Poikilodermia nahe liegt. Er verweist auf einen von ihm früher veröffentlichten (Dermatol. Zeitschr.) Fall, den er Pityrias. chron. polymorpha nannte, und demonstiert Moulagen und Lichtbilder eines weiteren Falles.

Derselbe zeigt symmetrisch lokalisierte Efflorescenzen in zwei Stadien: Erstens gruppierte juckende Knötchen, histologisch: lymphocytäre Infiltrate mit schwerer Schädigung der Capillaren (Blutaustritten) im Papillarteil, Fehlen von Akanthosis, im Gegenteil Verdünnung der Epitheldecke der kuppelförmigen Papillen. Zweitens atrophische pigmentierte Flecke in eigentümlich netzförmiger Zeichnung (Lichen variegatus), mit durchscheinenden Venektasien. In ihrem Bereich lassen sich durch Reiben leicht Blutaustritte unter der Oberhaut und Venektasien erzeugen.

---

79. Herr **A. Lenz**-München: **Hautdiphtherie.**

Die Arbeit wird an anderer Stelle ausführlich erscheinen.

---

80. Herr **J. K. Mayr**-München: **Zur Ätiologie hautdiphtherischer Geschwüre.**

Die Diagnose einer Hautdiphtherie ist in klinischer Hinsicht wohl nur in Ausnahmefällen einwandfrei möglich. Die Befunde sind zum großen Teil uncharakteristisch und ahmen banale Hautaffektionen nach. Die Sicherung der Diagnose kann erst durch den kulturellen Nachweis der speziellen Erreger erfolgen. Dessen Vorkommen in den oben angedeuteten uncharakteristischen Geschwürsformen hat dann die Veranlassung gegeben, eine Systematik der Hautdiphtherien aufzustellen. Das Vorkommen von Diphtheriebacillen hat man für identisch mit ihrer ätiologischen Bedeutung gehalten. Es erhebt sich die Frage: Ist dieser Rückschluß ein in allen Fällen zwingender? Wir hatten die Gelegenheit, noch einen weiteren Fall von Diphtheriebacillen in Hautulcera zu beobachten, dessen wesentliche Daten folgende sind:

Es handelt sich um eine 49jährige Patientin, deren Vorgeschichte belanglos ist. Diphtherie hat sie niemals durchgemacht. Vor 4 Jahren wurde sie wegen dysmenorrhoischer Beschwerden mit Röntgen bestrahlt, was ein Sistieren der Menses zur Folge hatte. Vor $^1/_2$ Jahr kam es angeblich infolge von übrigens zur Zeit der Untersuchung nur sehr wenig ausgebildeten Varicen mit Entzündung zu einer Schwellung des Fußes. Ein paar Monate später trat eine Geschwürsbildung an der linken Gesäßhälfte auf und daran anschließend eine ebensolche an der Ferse des rechten Fußes. Salbenbehandlung verschiedenster Art brachte keine Besserung. Der lokale Befund war damals derart, daß an der Gesäßhälfte, dicht an der Spalte, mehrere zum Teil in Konfluation begriffene, sich scharf absetzende Geschwüre vorhanden waren. Sie besaßen eine weißgraue Farbe und waren mit einem dicht haftenden Schorf bedeckt. Das Geschwür an der Ferse war ähnlich, besaß jedoch eine etwas größere Tiefenausdehnung. Von den Rändern her wurde wenig trockener krümeliger Eiter abgesondert. Die umgebende Haut

war gespannt, derb, weißer als sonst, im übrigen aber normal, wie die Geschwüre selbst war sie druckempfindlich. Der Verlauf der Erkrankung gestaltete sich derart, daß sich einesteils die Geschwürsbildungen von den Rändern her zu epithelisieren beginnen, daß sich aber in ihrer Umgebung neue Herde ausbilden. Diese Bildung geht so vor sich, daß sich die Haut in Blasenform abhebt, die Blasendecke fällt einer trockenen Nekrose anheim, löst sich an den Rändern los und liegt dann als sehr fest anhaftender Schorf auf dem Blasengrund und läßt sich nur unter starker Blutung abreißen und stößt sich von selbst erst im Verlaufe von mehreren Wochen von der Unterlage ab. Dieser ganze Prozeß, der über Blasenbildung, Nekrose, Schorf und Überhäutung zieht, wiederholt sich während des $3^1/_2$ Monate dauernden Aufenthaltes der Patientin in der Klinik fortwährend und ist durch keine Therapie zu beeinflussen. An der Ferse ist der Prozeß ebenso hartnäckig, ohne jedoch den darunterliegenden Knochen in Mitleidenschaft zu ziehen. Der Prozeß schien mehrmals seinen Abschluß erreicht zu haben, um dann doch wieder von neuem aufzuflackern, indem die sich erneuernde Haut wieder jener trockenen Nekrose anheimfiel. Bei der Entlassung war noch keine vollständige Vernarbung eingetreten, sondern noch einige oberflächlich sezernierende Stellen vorhanden, die dann nach einigen Wochen zur Ausheilung kamen. Die zunächst anliegende Haut war weißlich, leicht gefältelt. Ein Rezidiv ist nicht mehr aufgetreten. Die Therapie bestand in Jodoform-Eukupin-, Trypaflavin- usw. -Salben in Milchinjektionen, Salvarsan (die WaR. war negativ), in einer Umspritzung der Ränder mit Carbolsäure und in subcutaner und lokaler Anwendung von Diphtherieantitoxin. Der Erfolg dieser ganzen Therapie war unbefriedigend und ließ niemals einen einwandfreien Zusammenhang mit der jeweiligen Behandlungsart zu. Diphtheriebacillen ließen sich noch 6 Wochen nach der spezifischen Therapie nachweisen. An Komplikationen während der ganzen Behandlung sind zu erwähnen: 14 Tage nach der Aufnahme typische lacunäre Angina, die nach wenigen Tagen bei negativem Diphtheriebacillenbefund abheilte. 14 Tage später, zu einer Zeit, in der sich Diphtheriebacillen im Hautsekret nachweisen ließen, fanden sich solche im Nasensekret, ohne daß an dieser Stelle Veränderungen nachgewiesen werden konnten. 6 Wochen nach der Aufnahme traten plötzlich sehr bedrohliche Erscheinungen von seiten des Herzens auf. (Die Untersuchung des Herzens ließ vorher keine Veränderungen erkennen, auch seien in früherer Zeit niemals solche vorhanden gewesen.) Der Puls wurde klein, weich, sehr frequent und irregulär. Die Erscheinungen zeigten sich in der Hauptsache unter dem Bilde einer Angina pectoris und waren von sehr starken Schmerzen und Angstgefühlen begleitet. Sie wurden durch die üblichen Herzmittel bekämpft und bildeten sich nach einigen Wochen wieder gänzlich

zurück. Nach Aussagen der Patientin sind bis heute noch Kribbelgefühle in den Fingern zurückgeblieben, die besonders anfallsweise sehr heftig und unangenehm werden können.

Handelt es sich nun im vorliegenden Falle um eine Hautdiphtherie? Diphtheriebacillen können bekanntlich bei ganz gesunden Menschen im Nasenrachenraum, in der Mundhöhle, in der Vagina vorkommen. Ferner können Ulcera der Haut in der beschriebenen Form auch ohne Diphtheriebacillen vorkommen (ich erinnere vor allem an das Ecthyma gangraenosum). Auch die Behandlungsdauer und die ganze Resistenz des Prozesses sind nichts so absolut Außergewöhnliches, daß wir ganz spezifische Bacillen, wie es die Diphtheriebacillen sind, dazu benötigen. Also den Diphtheriebacillen kann eine ätiologische Bedeutung beim Zustandekommen des ganzen Prozesses zukommen und kann es nicht. Die Diagnose einer Diphtherie im allgemeinen setzte sich zusammen aus dem klinischen Bilde der Membranen, aus dem Vorhandensein von Diphtheriebacillen. Dazu kommt die entsprechende Beeinflussung durch die Serumtherapie. Komplikationen, die als spezifisch anzusehen sind, bilden Lähmungserscheinungen und Herzinsuffizienzien. Also es ist oder kann es wenigstens sein, ein Komplex von Symptomen, der außer einem positiven Befund einen Rückschluß auf die Genese einer Diphtherie gestattet. Das einfache Vorhandensein von Diphtheriebacillen kann, ohne daß von diesen Symptomen wenigstens das eine oder das andere auch da ist, nur sehr bedingt die Diagnose einer Hautdiphtherie sichern. Wird durch die Serumtherapie ein durchschlagender Erfolg im Aussehen und in der Heilungstendenz eingeleitet, dann wird den Diphtheriebacillen wohl auch die ätiologische Bedeutung beim Zustandekommen des Geschwürs zugesprochen werden müssen. Eine erfolglose Serumtherapie wird nicht in gleichem Maße für eine Bedeutungslosigkeit der Bacillen zu verwerten sein. Abgesehen, daß diese spezielle Therapie auch bei der typischen Rachendiphtherie Versager aufweist, so handelt es sich ja besonders bei Hautgeschwüren wohl in der Regel um Mischformen, bei denen den vorhandenen Eitererregern auch ein Anteil bei der Geschwürsbildung zukommt. Die vielen Versager bei der Hautdiphtherie, die ja von allen Autoren beobachtet wurden, suchte man durch den gebildeten Granulationswall, der sich gewissermaßen dem im Blutstrom ankommenden Antitoxin entgegenstellt und daher in seiner Wirkung abhält, zu erklären. Diese Hypothese erscheint gezwungen, wenn man bedenkt, daß ja die Durchblutung nicht allein von den Seiten des Geschwüres, sondern in gleicher Weise auch von dessen Grund vor sich geht. Typische Membranenbildung in Form von weißen oder grauweißen Belägen oder von einem dünnen weißen Schleier spricht ebenfalls den vorhandenen Diphtheriebacillen eine mehr als zufällige Bedeutung zu. Der gleiche Schluß wird auch

dann gestattet sein, wenn sich in neu aufschießenden Bläschen oder Blasen unter der Blasendecke gewissermaßen in Reinkultur ohne Nebenbakterien Diphtheriebacillen vorfinden. Der junge Herd läßt dann mit Rücksicht auf die gleiche Entstehungsform bei den älteren einen ätiologischen Rückschluß auf diese zu. Die Diagnose einer Hautdiphtherie wird auch dann gestattet sein, wenn gleichzeitig eine *aktive* Rachen- oder Nasendiphtherie besteht. Das bloße Vorkommen von Bacillen in diesen Organen ist wesentlich vorsichtiger zu bewerten, es müßte denn sein, daß eine vorausgegangene Serumimpfung zu einer Verhinderung pathologischer Erscheinungen geführt hätte. Es bestünde demnach eine zeitliche Inkongruenz in der Infektion der Haut und des Rachens, bei der diejenige des Rachens als sekundär anzusprechen wäre. Die Immunität richtet sich ja primär gegen das Toxin, und das nicht seltene weitere Vorkommen von Diphtheriebacillen nach erfolgreicher Therapie zeigt ja, daß letztere dann noch weiter saprophytisch oder wenigstens durch die sofortige Bindung des ausgeschiedenen Toxins ungefährlich weiter vegetieren können. Die Diagnose Hautdiphtherie wird ferner dann augenscheinlich, wenn sich als Komplikationen typische Schädigungen ausbilden. Lähmungen an Gaumensegel, Sehstörungen durch Lähmung der Akkommodation und allgemeine Polyneuritis mit Schmerzenanästhesien aller Art, Herztoxikosen, die sich während des Verlaufes der Krankheit oder in der Rekonvaleszenz einstellen, sprechen selbstverständlich ebenfalls im Sinne einer ätiologischen Bedeutung der vorgefundenen Diphtheriebacillen.

Ist bei einem Fall, bei dem Diphtheriebacillen in Hautgeschwüren nachgewiesen sind, von diesem ganzen Symptomenkomplex nichts vorhanden als ein höchst uncharakteristisches Geschwür, das eine schlechte Heilungstendenz aufweist, so dürfte die Diagnose einer Hautdiphtherie doch wohl kaum zu stellen sein. Wenn wir zu dem Symptomenkomplex auch das Ansprechen auf die Serumtherapie einbeziehen, so ergibt sich schon daraus, daß wir letztere bei einem positiven Bacillenbefund in jedem Falle versuchen. Überblicken wir in diesem Zusammenhang die bestehende Literatur besonders der letzten Jahre über die Hautdiphtherie, so ergibt sich, daß wir in einer Reihe von Fällen diese Diagnose ablehnen müssen. Aber trotz dieser Ablehnung, bei der ein deutlicher Zusammenhang zu bestehen scheint zwischen klinisch relativ typischer Ulcusbildung und anderen Symptomen der Diphtherie auf der einen und uncharakteristischen Geschwürsformen mit Fehlen dieser Komplikationen oder eines spezifischen Heilungseffektes auf der anderen Seite, ist und bleibt das klinische Bild der Hautdiphtherie ein durchaus wechselndes. Aber unter den Fällen bei denen wir aus den oben angegebenen Gründen den vorgefundenen Diphtheriebacillen eine ätiologische Bedeutung absprechen müssen,

überwiegen bei weitem die, bei denen die Hautaffektion auch wenig oder nichts Belastendes in klinischer Beziehung für eine Hautdiphtherie bot. Und gerade bei diesen Fällen erwies sich die Serumtherapie, die, wie betont, auch bei sicherer Hautdiphtherie nicht allzu selten versagt, als mit Vorliebe wirkungslos. Ich will hier auf die einzelnen Literaturangaben, die fast übereinstimmend von einer größeren Häufigkeit der Hautdiphtherie in den letzten Jahren berichten, nicht näher eingehen. Die Beeinflußbarkeit der Hautdiphtherien durch das Serum scheint am günstigsten bei Kindern zu sein und nimmt mit zunehmendem Alter ab.

Überblicken wir von vorgehenden Gesichtspunkten aus den beobachteten Fall. Für eine Diphtherie sprechen die Blasenbildung mit ihrer trockenen Nekrose und die Erscheinungen von seiten des Herzens und vielleicht der Nerven, wenn wir die Sensationen in den Händen in diesem Sinne deuten dürfen. Die Störungen des Herzens im Sinne nicht spezifischer Alteration ansprechen zu wollen, dürfte mit Rücksicht darauf, daß anamnestisch keine brauchbaren Anhaltspunkte für eine solche Auffassung gegeben sind, abzulehnen sein. Kommen wir so zu dem Ergebnis, daß es sich um eine echte Hautdiphtherie gehandelt haben wird, so ist damit in keiner Weise gesagt, daß den Diphtheriebacillen die alleinige Ursache am Zustandekommen der Geschwürsbildung zuerkannt werden muß. Die experimentellen Versuche von *Frankenthal* (Zentralbl. f. Chirurg 21, Nr. 22) an Tieren zeigten, daß Diphtheriebacillen auf frischen Wunden überhaupt nicht festzuhalten waren. Es war eine gewisse Vorbereitung zur Aufnahmefähigkeit notwendig, die von seiten der Eiterkokken auszugehen pflegte. Auch in unserem Falle handelt es sich um eine deutliche Mischinfektion, bei der im Ausstrichpräparat die Diphtheriebacillen sich gegenüber den anderen Bakterien in nur verschwindender Menge vorfanden. In diesen Mischinfektionen, die bei den Hautdiphtherien eine große Rolle spielen, dürfte in erster Linie der so häufige Mißerfolg der Serumtherapie zu suchen sein, der ja auch in unserem Falle vorhanden war. Auch das klinische Bild wird naturgemäß durch diese Mischinfektion untypisch und damit einer Diagnose unzugänglicher. Aber diese damit verbundene Tatsache einer größeren Mannigfaltigkeit in der Klinik der Hautdiphtherie gegenüber der Rachendiphtherie mit der Vielgestaltigkeit der Formen darf nicht die Veranlassung geben, die Diagnose ersterer ausschließlich aus einem positiven Bacillenbefund zu erheben, wie es in der bestehenden Literatur, man darf wohl sagen, so gut wie ausschließlich geschah.

81. Herr **Weil**-München: **Zur Frage des Lymphscrotums.**

Die Frage des Lymphscrotums, eine Erkrankung, die zu dem großen Krankheitsgebiet der Elephantiasis gehört, hat schon seit alten Zeiten viel Anlaß zu Erörterungen und Forschungen gegeben. Schon im 11. Jahrhundert, als die Araber die Medizin zu hoher Blüte brachten, werden die Fragen der elephantiastischen Verdickungen angeregt. Die arabischen Ärzte der damaligen Zeit hatten schon genaue Kenntnis über das Wesen dieser Krankheit. Erst als zu Beginn des vorigen Jahrhunderts wissenschaftlich gebildete Ärzte durch Reisen in die betreffenden Länder unsere Kenntnis über die Elephantiasis und ähnliche Krankheitsformen beträchtlich erweiterten, wozu von deutschen Forschern *Pruner*, *Rigler* und *v. Hebra* beitrugen, begannen unsere deutschen Pathologen, allen voran *Virchow* (1863) in seinem Lehrbuch über Geschwülste, an einer wissenschaftlichen Begründung dieser Krankheitsformen zu arbeiten.

Was das Verbreitungsgebiet der Elephantiasis betrifft, so findet sie sich in allen Teilen der Welt, besonders in den tropischen und subtropischen Gegenden, wie z. B. in Vorder- und Hinterindien, Ceylon, Japan, Brasilien usw. In allen diesen Ländern kommt Elephantiasis endemisch, in anderen Gegenden nur sporadisch vor. Die Häufigkeit der Erkrankung einerseits sowie ihre Verbreitung über die ganze Erde andererseits bedingt schon an sich, daß für ihr Entstehen die verschiedensten Ursachen in Frage kommen, die sich zunächst in zwei Hauptgruppen, angeborene und erworbene Elephantiasis, scheiden lassen. Wenn auch die Ähnlichkeit der angeborenen mit der erworbenen Elephantiasis im klinischen Bilde des öfteren sogar ziemlich bedeutend ist, so haben beide im wesentlichen nur das gemeinsam, daß es sich immer um eine Volumszunahme in den Bindegewebsmassen der allgemeinen Bedeckungen und des subcutanen Gewebes handelt. Dieser Zustand kann nun als ein mehr oder minder abgeschlossener mit auf die Welt gebracht werden, häufig aber finden sich nur geringfügige, oft nur in der Anlage noch bemerkbare Veränderungen, die erst im extrauterinen Leben zur Entwicklung elephantiastischer Bildungen führen.

Die ersten Forscher, die sich mit der Frage beschäftigten, suchten die Ursache der elephantiastischen Anschwellung bei den Blutgefäßen, speziell bei den Venen. *Virchow* fand auch an den Venenwandungen knotig-fibröse Verdickungen, *Rindfleisch* sah die Venen klaffend, ihre Wände mit dem Nachbargewebe verschmolzen. *Birch* konstatierte an den in cutanem und subcutanem Gewebe verlaufenden Venen verdickte Wandung, die Adventitia, von Rundzellen durchsetzt. Trotzdem nahm keiner von diesen Autoren eine Beteiligung der Blutgefäße bei dem Prozeß an, sondern sie betrachteten in erster Reihe die Lymph-

gefäße als zumeist beteiligt. Mit *Virchow* verlegt auch *Kaposi* den Schwerpunkt der Erkrankung in den Lymphgefäßapparat. Von namhaften Autoren bekennt sich *Unna* zu der Anschauung, daß Stauung im Lymphgefäßsystem, hervorgerufen durch zentral gelegene Stromhindernisse, als ätiologisches Moment für die Entwicklung der Elephantiasis nicht in Betracht kommt, sondern verlegt die Ursache für diese Erkrankung in die Venen. Unterschätzen dürfen wir trotzdem wohl nicht spezielle Veränderungen, die auf die Ernährung eines Körperteils störend einwirken, namentlich solche, die den venösen Rückfluß hemmen, also alle langdauernden entzündlichen Prozesse, vor allem Varicen, Thrombosen, Entzündungen wie Phlegmasia alba, chronische Erkrankungen der Weichteile und Knochen, Phlegmonen mit ausgedehnten Narbenbildungen, Caries usw. Auch chronische Hautkrankheiten können zur Verdickung des Gewebes führen. So wird nach Prurigo im vorgeschrittenen Stadium und in höherem Alter der Person eine elephantiastische Hyperplasie eintreten können, da durch das fortwährende Kratzen die ekzematösen Erscheinungen und damit auch die Reizung des Gewebes stets erhalten bleiben. Auch zerfallene lupöse Wucherungen und gummöse Syphilide an den Beinen können Elephantiasis erzeugen, wenn sich durch Vereiterung und Zerfall in der Umgebung Erysipele bilden, die zu Lymphangitiden mit ihren Veränderungen führen können. Auch bei inneren Erkrankungen — Inanition, Chlorose, Skrofulose, Lipomatose, Hydropsie — hat man elephantiastische Verdickungen beobachtet. In ganz vereinzelten Fällen ist Elephantiasis nach Nervenverletzungen beschrieben worden. Andere Pathologen wurden durch das Auffinden der Filaria Bankrofti in den erweiterten Lymphgefäßen veranlaßt, darin die Ursache zu erkennen. Die Filaria ruft Lymphstauung und Entzündung hervor, die zu Lymphdrüsenschwellungen und elephantiastischen Verdickungen der Gewebe, verbunden mit Ödemen und Lymphangiektasien führen. Die Flaria kommt, soweit bekannt, nur in den Tropen vor.

Die Möglichkeit der Vererbung der Elephantiasis ist nicht ganz abzuweisen, obschon nur wenige Fälle dieser Art in der Literatur beschrieben worden sind.

Bei der Mehrzahl der Fälle liegt der Krankheitsbeginn zwischen dem 16. und 26. Lebensjahr. Nur wenige Fälle sind verzeichnet, wo sich der Beginn des Leidens bis in das 4. Jahr zurückdatieren läßt. Desgleichen ist der Ausbruch nach dem 40. Lebensjahr sehr selten beobachtet worden. Das männliche Geschlecht fällt der Erkrankung leichter zum Opfer als das weibliche. Nach *Kaposi* stellt sich das Verhältnis wie 2 : 1. Bei weitem am häufigsten befällt die Elephantiasis die unteren Extremitäten. Selten, wie in unserem zu besprechenden Falle, wird das Scrotum befallen.

Aus der Anamnese unseres am 26. September 1922 eingelieferten Patienten wäre folgendes hervorzuheben:

Der 14jährige Patient wurde als 1jähriges Kind wegen einer Phimose operiert. Vor 3 Jahren schwoll die rechte Leistendrüse an und vereiterte. Nach einer Incision heilte die Wunde nach ca. 6 Wochen aus. $^1/_2$ Jahr später bemerkte Patient, daß sich das Scrotum allmählich verdickte, gleichzeitig entstanden am Scrotum einzelne Blasen, aus denen beständig eine hellgelbe Flüssigkeit sich entleerte. Die aufgetretenen Krankheitsherde sind seit dieser Zeit nicht mehr verschwunden, sondern es sind dazu noch neue Blasen am nunmehr erheblich verdickten Scrotum aufgetreten. Erwähnenswert ist noch, daß das Hervorquellen der Flüssigkeit aus den Bläschen nachts bei Bettruhe völlig aufhörte. Eine mehrmalige Behandlung (angeblich mit Salben) war erfolglos. Patient wurde nunmehr dem Krankenhaus überwiesen. Die Familienanamnese ist belanglos.

Befund: Lymphatischer Habitus (breite Nasenwurzel, Mundatmung infolge adenoider Vegetation der Nasenschleimhaut, Lymphdrüsenschwellung am Hals und in der Leistengegend).

Über der Lunge normaler Klopfschall, pueriles Atemgeräusch.

Die Herzaktion ist sehr erregt, es besteht respiratorische Arhythmie.

Leber, Milz ohne Befund.

Blutbefund: Erythrocyten 4 500 000, weiße Blutkörperchen 8000, Polymorphkörper 70%, Lymphocyten 25% (5% große, 20% kleine) Eosinophile 5%.

Harn: Klar; kein Eiweiß, kein Zucker

WaR. negativ.

Haut: Frische Farbe.

In der rechten Leistengegend schwach angedeutete Narbe (von früherer Drüsenvereiterung).

Genitale: Vorhaut ödematös geschwollen, Glans freiliegend, kein Ausfluß.

Scrotum: Ebenfalls ödematös verdickt und fast um das Doppelte vergrößert. Am ganzen Scrotum massenhaft kleine transparente Knötchen, aus denen dauernd eine klare Flüssigkeit (Lymphe) tropft. Die Bläschen und ihre Umgebung sind nicht entzündet. An einigen Stellen sind die cystenartigen Gebilde eingetrocknet, so daß die Haut des Scrotums ein schuppenpanzerartiges Aussehen hat.

Hoden sowie Nebenhoden normal groß. Pathologische Bestandteile und Flüssigkeitsansammlungen im Hoden, desgleichen Filariaembryonen sind nicht vorhanden.

Die Behandlung bestand darin, daß die Cysten in wiederholten Sitzungen mit dem Thermokauter verschorft wurden, worauf die Sekretion völlig aufhörte. Auch das Scrotum schwoll nach Verödung

der Cysten beträchtlich ab, so daß Patient wesentlich gebessert nach 4wöchiger Behandlung entlassen werden konnte.

Ein gleicher Fall wurde 1911 in der Chirurgischen Klinik behandelt. Auch hier waren neben der beträchtlichen Verdickung des Scrotums zahlreiche Lymphcysten am Scrotum vorhanden. Nach Verödung dieser Cysten ging auch die Schwellung des Scrotums zurück.

Aus unserem Fall geht wohl unzweideutig hervor, daß als ätiologischer Faktor nur eine Erkrankung des Lymphgefäßapparates angenommen werden kann. Der ganze lymphatische Zustand des Patienten, besonders mit den am Scrotum zahlreich befindlichen Lymphcysten, das Fehlen sonstiger chronischer Erkrankungen, sprechen für die Berechtigung unserer Annahme, insbesondere aber auch die Besserung, die auf die Verödung der Lymphcysten eintrat.

Der histologische Befund bestätigte, daß es sich um typische, in der Cutis liegende Lymphcysten handelte.

82. Herr **R. O. Stein**-Wien.

R. O. Stein-Wien berichtet über eine Patientin mit *rezidivierender Alopecia areata* des behaarten Kopfes, bei welcher gleichzeitig mit den Rezidiven *schwere trophische Störungen an den Nägeln sämtlicher Finger und Zehen* auftraten. Diese zweimal im Verlaufe der Erkrankung beobachtete Koinzidenz ist ein Beweis dafür, daß der Area Celsi trotz ihrer für gewöhnlich so harmlosen Symptome doch tiefgreifende trophoneurotische Störungen zugrunde liegen müssen.

R. O. Stein-Wien teilt ferner *die Ergebnisse seiner Untersuchungen über die Ursache der Glatzenbildung* mit.

Zunächst weist er auf ein bisher unbeachtetes *sekundäres Geschlechtsmerkmal* hin, welches am Verlaufe der Stirnhaargrenze zu beobachten ist.

Bei *Kindern* zieht die Stirnhaargrenze in einem *kontinuierlichen Bogen* von den Ohren bis gegen die Stirnhöhe.

Beim männlichen Geschlechte tritt nun nach der Pubertät insofern eine Änderung ein, als sich zu beiden Seiten der Stirnhöhe ein *Zurücktreten der Haargrenze in Form zweier symmetrisch* rechts und links von der Mittellinie *gelegener*, *einspringender Dreiecke* bemerkbar macht. *Bei der Frau* bleiben auch nach der Pubertät bis gegen das Klimakterium die kindlichen Verhältnisse bestehen. Diese *Calvities frontalis adolescentium* stellt gleichsam ein Negativum zum Schnurrbartwachstum dar.

Bei *femininen Männern von eunuchoidem Typus fehlt* diese *Calvities frontalis adolescentium*, bei *Viragines* mit tiefer Stimme und männlichem Bartwuchs *ist sie oft vorhanden;* desgleichen bei Kindern mit *pubertas praecox*. Die Befunde werden an zahlreichen Lichtbildern erläutert.

Diese physiologische Glatzenbildung zeigt eine gewisse Analogie mit der bisher als Erkrankung des Haarbodens gedeuteten Glatzenbildung der seborrhoischen Männer. *Die Calvities frontalis adolescentium sowohl als auch die Glatze sind beide scharf begrenzt und beide vererbbar. Sie sind keimplasmatisch festgelegte Minusvarianten des männlichen Haarkleides.*

Diskussion.

Herr **Buschke**-Berlin. Ich möchte darauf hinweisen, daß *Friedenthal* in seinem großen Haarwerk über die Entwicklung der Glatze bei Menschen und anthropoiden Affen berichtet hat. Ich glaube, er hat Wachstumsstörungen des Schädels als ursächlich angenommen. Ob das hier auch in Betracht kommt?

Herr **Pinkus**-Berlin weist auf die Anschauungen *Friedenthals* hin, der die Glatze des Mannes mit der schon in der Kindheit beginnenden Vorderhauptglatze des Orang-Utans in Beziehung bringt. *Steins* Ausführungen geben uns eine einleuchtende Aufklärung über schon immer beobachtete, aber als pathologisch angesehene Vorgänge am Haarkleid des Menschen.

---

83. Herr Stern-Düsseldorf: **Pemphigus foliaceus nach Ponndorfimpfung.**

Im Band 142 des Archivs (Januar 1923) erörtert *Bockholt* an Hand von Beobachtungen aus der Fabryschen Hautklinik die Frage Pemphigus foliaceus und Trauma. Er glaubt einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und einer *mechanischen Ursache* annehmen zu können und spricht demzufolge von einem Pemphigus traumaticus. Diese Auffassung steht gegenüber der einiger anderer Autoren, von denen ich nur *Joseph* und auch *Stümpke* nennen will, wonach der Zusammenhang nicht ein direkter, sondern vielmehr ein solcher sein soll, daß ein Trauma nur die *Infektionsgelegenheit abgebe*, daß also an der auch von anderen Autoren erwogenen Möglichkeit festgehalten wird, daß es sich bei der rätselhaften Erkrankung um *Infektion* handele. Als Beitrag zu der Frage möchte ich mir erlauben, Ihnen über einen Fall zu berichten, der vielleicht einiges Interesse erregen dürfte.

Es handelt sich um einen Fall, der seit 18. September 1922 auf meiner Klinik liegt. Die Aufnahmediagnose lautete auf Lupus erythematodes (?). Dieser Patient erhielt am 19. XI., am 26. XI. und am 18. XII. eine Ponndorfimpfung am Arm, in der von *Ponndorf* vorgeschriebenen Weise mit Impfstoff *A*. 8 Tage nach der letzten Impfung, die mit lokalen Reaktionen an den Herden im Gesicht und Blasen an der Impfstelle einhergingen, traten am Körper des Patienten große Blasen auf, die rasch über den ganzen Körper sich ausdehnten und dem Falle in einigen Wochen das Bild gaben, wie das die Bilder er-

kennen lassen. Sowohl klinisch wie auch histologisch das Bild des Pemphigus foliaceus, wie besonders das „*blätterteigartige*" der großen Lamellen erkennen läßt. Ich habe mehrfach nach *Ponndorf* sehr erhebliche lokale Reizerscheinungen gesehen und bin von einer anfänglichen Befriedigung von der Anwendung mehr und mehr zurückgekommen. Daß hier keine andere Ursache als eine zum mindesten im Anschluß an *Ponndorf* eingetretene „Infektion" anzuschuldigen ist, unterliegt keinem Zweifel. Es sind auf die Stellen keine differenten Salben angewandt, die etwa im Sinne der Mitteilung von *Paillet* (Ref. Dermatol. Wochenschr. S. 239) als Reiz wirken konnten, der nach *Ol. cadini* eine „pemphigusartige Erythrodermie" beschreibt, noch sind auf die gereizten Stellen *Zellstoffumschläge* angewandt worden. Die letzteren sollen nach einer Mitteilung von *Schaute* (Dermatol. Wochenschrift 1923, Nr. 6, S. 137) aus der Abteilung *Hammer*-Stuttgart zu „erysipelartigen Entzündungen" und in einem Falle zu „pemphigusartigen Blasenbildungen" führen können. In unserem Falle, der noch ausführlich mitgeteilt werden wird, liegt ein typischer Pemphigus foliaceus vor, der zum mindesten durch die Ponndorfimpfung ausgelöst ist. Meines Erachtens spricht der Fall im Sinne der Infektionstheorie, wobei ich noch darauf aufmerksam mache, daß nach der Vorschrift von *Ponndorf* bei der Reinigung der Impfstelle *chemische Desinfizientien* zu vermeiden sind. (Selbstbericht.)

Diskussion.

Herr **Keining**-Marburg berichtet über einen zusammen mit Herrn *Keutzer*-Marburg beobachteten typischen Fall von Pemphigus vegetans, der $1^3/_4$ Jahre stationär behandelt wurde und bei dem sich eine Korrelation zwischen Pemphigusschüben und Ovulation beobachten ließ. Da diese Wechselbeziehung eine innersekretorische Dysfunktion annehmen ließ, wurde eine Röntgenkastration ausgeführt, die innerhalb 10 Tagen eine vorläufige tolale Heilung herbeiführte.

Herr **Voigt**-Nürnberg. Bei längeren Versuchen mit Ponndorfimpfungen bei den verschiedensten Hautkrankheiten konnte nie ein Erfolg der Ponndorfimpfungen festgestellt werden. Ein geringer Erfolg zeigte sich nur bei Drüsentuberkulosen. Hinweis auf einen weiteren Fall von Drüsentuberkulose am Hals, wo sich nach der dritten Impfung eine Meningitis tukerculosa entwickelte, welcher der Kranke erlag. Aufforderung, die Erfahrung mit Ponndorfimpfungen bei Hautkrankheiten zu publizieren damit ein endgültiges Urteil darüber gefällt werden kann. Der Fall *Stern* dürfte wohl als eine Sepsis aufzufassen sein, die unter dem Bilde eines Pemphigus verlief.

Sechste Sitzung.

Mittwoch, den 23. Mai, nachm. $^1/_2$3 Uhr im Anatomischen Institut.

84. Herr Kolle-Frankfurt a. M.: **Experimentelles über Wismuttherapie.** (Erscheint ausführlich in der Deutsch. mediz. Wochenschr.)

85. Herr **Heuck**-München: **Erfahrungen über Wismuttherapie.**

Die Erfahrungen über Wismutbehandlung an der mir unterstellten III. medizinischen Abteilung (Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten) des Krankenhauses München-Schwabing betreffen im wesentlichen Patienten mit Erscheinungen primärer Lues oder mit manifesten Erscheinungen frischer sekundärer Lues. Wir haben verschiedene Wismutpräparate zur Anwendung gebracht, vor allem aber das Bismogenol Tosse und das Bisuspen Heyden ausgiebig geprüft.

Bei ausschließlicher Anwendung der Wismutpräparate ohne gleichzeitige Salvarsanapplikation haben wir folgende Erfahrungen gemacht:

Das *Muthanol* ist ein klinisch wie serologisch absolut unzureichendes Präparat, nach 7 Injektionen a 1,0 ccm haben wir noch reichlich Spirochaeta pallida in den syphilitischen Produkten nachweisen können.

Das *Quinby* ist etwas wirksamer wie das Muthanol, meistens waren nach 5 Injektionen a 3,0 ccm die Papeln abgeheilt, nach 12 Injektionen a 3,0 ccm war in einem Fall die serologische Reaktion negativ, sonst bestand noch komplette Hemmung der Wassermannschen Reaktion. Jedoch traten in 75—80% der Fälle reichlich Albumen und Zylinder im Urin auf, die eine weitere Verwendung unmöglich machten.

Das *Neotropol* war von ziemlich gleicher Wirkung, nach 5 Injektionen a 2 ccm waren die klinischen Symptome abgeheilt, nach 12 Injektionen wurde die serologische Reaktion negativ. Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet.

Mit *Cutren* der Firma Passek & Wolf-Hamburg konnten wir mangels genügenden Materials nur einen Fall mit stark hypertrophischen Papeln verwenden. Nach 4 Injektionen a 1 ccm waren die Papeln in das Hautniveau zurückgebildet, nach 6 Injektionen a 1,0 ccm abgeheilt. Wassermann und Sachs-Georgi waren nach 14 Injektionen a 1,0 ccm negativ. Das Präparat scheint wirksamer wie die obigen zu sein. Die Spirochäten waren nach der 2. Injektion verschwunden, auch klinisch war es gut verträglich ohne Nebenerscheinungen.

Dieselbe klinische und serologisch gute Wirkung zeigte das *Wismutpräparat der Firma Riedel*, mit dem wir mangels Materials auch nur wenige Fälle behandeln konnten. Die Verträglichkeit war gut.

Ein uns von der *Firma Merck* zur Verfügung gestelltes *Wismutöl M. B. 310*, das von *Plaut* und *Mulzer* im Tierexperiment als gut wirksam nachgewiesen wurde, konnte wegen der enormen Schmerzhaftigkeit in der Mehrzahl der behandelten Fälle nicht an größerem Material durchgeprüft werden, zumal da bei den behandelten Fällen fast stets wegen Albumen und Zylindersurie, einmal begleitet auch von einer starken Stomatitis, Absetzung der Behandlung erfolgen mußte; auch die klinische Wirkung entsprach nicht dem Erfolg im Tierexperiment.

Eine Schwarzfärbung der Spritzen war eine weitere unangenehme Begleiterscheinung[1]).

Ein von der *Firma Knoll* uns übergebenes *Wismutpräparat K. Bi. 80* stellt eine in Wasser lösliche, nicht sich absetzende Wismutverbindung dar, in der das wirksame Wismut stark komplex eingebaut ist, so daß es nicht sogleich aggressiv eiweißfällend und schmerzbereitend wirken kann, sondern gewissermaßen als Depot wirkt. Der das Bi einkleidende Komplex soll ferner nicht nur als Ballast dienen, sondern auch therapeutische Wirkung haben. Dieses Präparat, auch im Tierexperiment sehr bewährt, scheint nach den wenigen Versuchen vielversprechend zu sein, Papeln verschwanden nach 3 Injektionen a 1,0 ccm. Auch das serologische Ergebnis war ein gutes. Leider konnten wegen der Schwierigkeit der Zusendung aus dem besetzten Ludwigshafen die Versuche nicht fortgesetzt werden.

Die meisten Erfahrungen über den therapeutischen Bi-Erfolg konnten wir sammeln am *Milanol der Firma Athenstädt & Rädeke*-Bremen, am *Bisuspen-Heyden* und vor allem am *Bismogenol-Tosse*, von dem uns Dank dem Entgegenkommen der Firmen ein reiches Prüfungsmaterial zur Verfügung gestellt wurde.

Von diesen Präparaten ist nach ihrer ausschließlichen Anwendung ohne Salvarsan folgendes zu sagen:

Die *Spirochäten* verschwinden von der Oberfläche der syphilitischen Produkte nach 1,5—2,0 ccm. Die *Abheilung* der Primäraffekte und der syphilitischen Papeln erfolgte in einigen Fällen, z. B. bei Bisuspen-Heyden, stets nach 3—5 Injektionen, sonst jedenfalls nach 4—8 Injektionen a 1,0 ccm.

Bedenklich erscheint mir der geringe Rückgang der sklerosierten *Drüsen* in fast allen Fällen, diese waren durchweg am Ende der Kur (20 Injektionen) noch wenig beeinflußt.

Hinsichtlich der *serologischen Ergebnisse* wurde folgendes konstatiert:

Eine geringe Zahl der Fälle, besonders der mit Bismogenol behandelten, wurden ausnahmsweise schon nach 6—8 Injektionen serologisch negativ, die meisten jedoch erst nach 11—15 Injektionen; trotzdem zeigten 13% der Fälle mit frischen syphilitischen Allgemeinerscheinungen nach 20 Injektionen a 1,0 ccm noch positive Wassermannsche Reaktion. Ich bemerke, daß der serologische Endbefund außer am Krankenhaus Schwabing noch bei Herrn Prof. *Plaut* an der psychiatrischen Klinik nachgeprüft und festgestellt wurde. Mit Rücksicht auf diese serologisch oft langsame Beeinflussung der Syphilis in vielen Fällen von Bi-Anwendung halte ich 20 Injektionen a 1,0 ccm für eine Kur mit den genannten Präparaten für unbedingt erforderlich.

[1]) *Nachtrag bei der Korrektur:* Ein neues Bi-Präparat der Firma *Merck* hat diese Nachteile nicht und scheint klinisch hervorragende Wirkung zu haben.

Nebenerscheinungen haben wir bei den genannten Präparaten keine bemerkt, nur in einem Falle einer mit Bismogenol behandelten Patientin (von 30 Patienten) traten nach der 8. Injektion Albumen und Zylinder im Urin auf. Trotzdem auf Pflege des Mundes absichtlich nicht wesentlich geachtet wurde, sahen wir keine auch nur nennenswerte Stomatitis.

Bei der *kombinierten Bi-Salvarsan-Behandlung*, die im wesentlichen mit Bismogenol und Neosalvarsan durchgeführt wurde, kamen 20 Injektionen a 10 ccm und 6 g Neosalvarsan bei einer Kur zur Anwendung.

Die Abheilung von Primäraffekten und Papeln erfolgte durchweg nach 2—3 ccm Bi und 1,5—2,0 g Neosalvarsan, verzögerte sich in einigen Fällen jedoch bis nach 4—6 ccm Injektionen Bi und 2,5 bis 4,0 g Neosalvarsan. Ein serologischer Heildefekt bei der kombinierten Bi-Salvarsan-Behandlung wurde durchweg erreicht nach 8—9 Bi-Injektionen und 2—3 g Neosalvarsan, einmal erst nach 15 Injektionen Bi und 3,5 g Neosalvarsan. Immerhin blieben auch hier bei dieser kombinierten Behandlung ca. 10—13% nach Ende der Kur noch ausgesprochen positiv.

Fasse ich die Beobachtungen über die *Beeinflussung unbehandelter Frühsyphilis* zusammen, so ist zu sagen:

1. Die deutschen Bi-Präparate, wie Bismogenol, Bisuspen, Milanol und wohl auch das von mir noch nicht so ausgiebig durchgeprüfte Riedelsche Präparat, sind überaus wertvolle Antisyphilitika, nach deren Anwendung sich an der Oberfläche der syphilitischen Produkte eine deutliche spirillocide Wirkung, ferner eine den stark wirkenden Hg-Depotpräparaten, namentlich bei Kombination mit Salvarsan, nahekommende gute Einwirkung auf die Produkte der Frühsyphilis feststellen läßt.

2. Das Abklingen der serologischen Reaktionen ist zweifellos langsamer und prozentual ungenügender wie bei der Anwendung starker Hg-Depotpräparate, die bei frischer unbehandelter Syphilis, namentlich bei Kombination mit Salvarsan, doch fast ausnahmslos ein negatives serologisches Ergebnis bringen. 20 Injektionen a 1,0 ccm sind daher bei Anwendung der Bi-Präparate mit oder ohne gleichzeitiger Salvarsanbehandlung unbedingt erforderlich.

3. Die Verträglichkeit der hier ausgiebig durchgeprüften deutschen Bi-Präparate ist gut. Auf nephritische Reizung, die wir nur einmal beobachteten, ist durch wöchentliche chemische und Sedimentkontrolle des Urins zu achten.

4. Um über die Dauerwirkung etwas Zuverlässiges zu sagen, dazu verfügen wir noch über zu geringe Kontrollen der behandelten Patienten. Ich habe jedoch im Hinblick auf die langsame serologische Beeinflussung und unter Berücksichtigung der am Ende der Kur durch-

wegs vollkommen unveränderten sklerosierten Drüsen Bedenken, ob das Bi bezüglich der Dauerwirkung nicht enttäuschen oder zum mindesten hinter einer kräftig wirkenden Hg-Anwendung zurückstehen wird.

5. Die guten Bi-Präparate sind jedenfalls schon heute berufen, für das Hg und auch für das Salvarsan, wo deren Anwendung aus irgendwelchen Gründen nicht angezeigt erscheint, einzutreten. Als voller Ersatz des Hg können die Bi-Präparate vorerst noch nicht bezeichnet werden.

---

86. Herr **Hugo Müller**-Mainz: **Wismutbehandlung der Syphilis.**

Nachdem auf der Mainzer Abteilung seit 1921 eine Reihe französischer Präparate durchgeprüft worden waren, war unser Augenmerk darauf gerichtet, ein deutsches Präparat zu finden, das möglichst atoxisch wäre, schnell resorbiert und zugleich lange im Körper zurückbehalten würde. Bei der Herstellung eines geeigneten Präparates war zu bedenken, daß, wenn auch der Wismutgehalt für die Heilwirkung entscheidend ist, doch die Abspaltung und Resorption der verschiedenen Wismutverbindungen durchaus ungleichmäßig ist. So ist bekanntlich Quinby-Jodchinin-Wismut mit nur 30% Bi sehr effektvoll im Vergleich zu dem langsamer wirkenden wismutreicheren Muthanol.

Kalle & Co.-Biebrich lieferten uns als geeignetstes Präparat ein *Kaliumsalz* der *Bismutylweinsäure*, das *Nadisan*, in Wasser löslich, absolut neutral. Rote Hammelblutkörperchen wurden durch 10proz. Nadisanlösung nicht verändert. In 2proz. Lösung reizt Nadisan nicht die Augenbindehaut der Kaninchen. In Ölaufschwemmung unlöslich, sehr leicht schüttelbar, besser flüssig als Trepol.

I. *Toxische Dosis.* 1. Intramuskulär. A. In Ölaufschwemmung: 0,1 Bi metall pro Kilo Kaninchen, in einer Woche insgesamt 0,27 Bi metall wurden anstandslos vertragen, d. h. pro Kaninchenkilo die doppelte Dosis, die für einen Erwachsenen therapeutisch zur Verwendung kommt.

B. *In wässeriger Lösung*: subcutan pro Kilo 0,014 Bi metall.

2. *Intravenös*: Dosis tol. 0,001 Bi metall; tox. 0,0017; Dos. let. 0,005. Hierbei besteht außerordentliche Gewöhnung an Wismut, so daß in 13 Tagen intravenös erreicht wurde als Dos. tol. 0,003. Im ganzen wurde in dieser Zeit 0,018 Bi metall pro Kilo intravenös eingespritzt.

II. *Therapeutische Dosis.* 1. Zur Untersuchung dienten Kaninchenpassagen, die in Mainz vom Mulzer-Stamm gewonnen waren und auf der Höhe der Erscheinungen (Orchitis, Periorchitis, P.A. von Haselnuß- bis Walnußgröße) standen. A. *Intramuskulär*: Nadisan 0,02 Bi metall pro Kilo. Nach gelegentlicher Anreicherung, die sich 6 Stunden nach

der Einspritzung zeigte, schwindet die Pallida in 24—72 Stunden. B. *Intravenös*: Pro Kilo 0,001—0,003 Bi metall. In einem Fall bestanden neben oben genannten syphilitischen Erscheinungen schwere Lähmungen der hinteren Gliedmaßen. Nach i. v. Einspritzung von im ganzen 0,018 Bi pro kg springt das Tier 30 cm hoch in den Käfig.

2. *Menschenlues.* A. Intramuskulär: In öliger Suspension (10%) 0,05 Bi metall = 1 g des Präparates. Jeden vierten bis fünften Tag, d. h. pro Tag nur 0,01 Bi metall, während *Schreuß* pro Tag 0,03 für nötig erachtet.

B. *Intravenös*: In 10proz. wässeriger Lösung begannen wir mit 0,01 Bi metall jeden zweiten Tag (= 0,2 g Lösung). Die Untersuchungen sind noch im Anfange begriffen, doch zeigt sich, daß vorsichtig weitergestiegen werden kann, ohne zunächst toxische Erscheinungen auszulösen. (NB. Stomatitis!)

Die Resorption beginnt außerordentlich schnell: nach 6 Stunden wird Nadisan schon im Urin nachgewiesen. *Remanenz* 2—3 Monate, vgl. später unter *Harnausscheidung.*

Über Verhalten des Nadisans im *Gewebe* (Mikroskopie und Röntgenbefund) siehe Vortrag *Blaß* Seite 345). Hier sei nur die gute Toleranz betont. *Aufspeicherung* großer *therapeutischer* Dosen wurde untersucht an Säuglingsleichen (Syphilis congen.). Pro 100 g Naßgewicht fand sich Bi metall in *Hirn* Nr. 1: 0,0015; *Hirn* Nr. 2: 0,0001; *Niere*: 0,002; *Leber*: 0,001. In Knochen und Milz fand sich kein Bi. Im *Liquor* zweimal starke Farbreaktion, einmal quantitativ Spuren, einmal keine Reaktion.

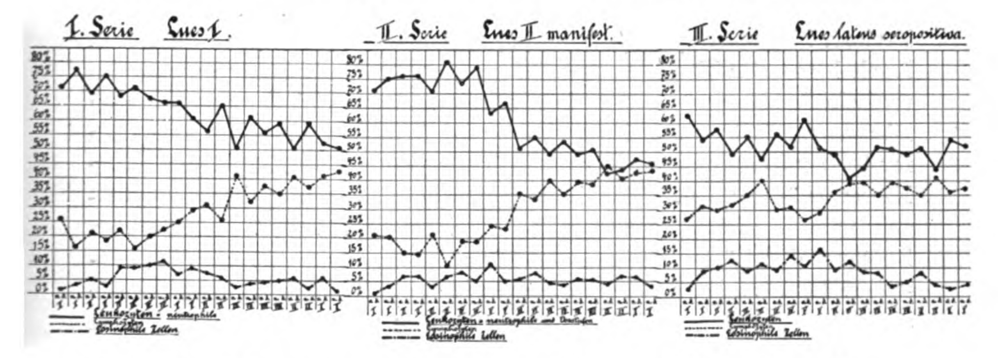
Resorption aus dem Depot. In je einen Kaninchenschenkel wurde eingespritzt zweimal innerhalb von 6 Tagen je 2 g Nadisan = 0,1 Bimetall und 2 g Trepol = 0,1 Bi metall, d. h. im ganzen 0,4 Bi metall. Nach 10 Tagen getötet, Schenkel verascht: Restbestand 0,03—0,032 Bi metall, d. h. enorm schnelle Resorption aus öligem Depot (Gegensatz zu *Wolffers* Untersuchung).

Harnausscheidung. In 22 Fällen erfolgten 118 quantitative Analysen Schon am ersten Tage fanden sich pro Liter $^1/_2$—4 mg, gelegentlich (im ganzen zweimal) Anstieg bis auf 0,01—0,014 Bimetall ohne jede Nierenreizung. Extremste Dauer der Ausscheidung im Fall Cr. nach 50 Tagen 0,006, im Falle Ha.: nach 90 Tagen 0,0005. Bei intramuskulärer öliger Methode ergab sich keine Kurve der Ausscheidung wie bei unlöslichen Hg-Spritzen, sondern lang dauernde gleichmäßige Ausscheidung, die für die Wirkung des Präparates außerordentlich wichtig erscheint und die Bedeutung von *Levaditis* Wort der *protrahierten Selbstbehandlung* illustriert. Im Gegensatz hierzu wissen wir, daß bei der *intravenösen Methodik* (vgl. *Grenet* u. a.) nach einer Einspritzung von ca. 0,05 die Maximalausscheidung im Harn nach 2 Stunden erfolgt und nach 48 Stunden beendet ist.

Kot pro 100 g: 0,005 Bi metall. Demnach würde pro Tag durch Harn und Kot ausgeschieden werden ca. 0,008—0,01; die tägliche Einnahme des Nadisans beträgt demgegenüber 0,01 Bi metall.

Milch: Nach mehreren Fehlversuchen gelang es bei einer Wöchnerin, die 10 Spritzen Nadisan erhalten hatte, pro 100 g 0,0025 Bi metall nachzuweisen. Die intramuskuläre Säuglingsdose beträgt 0,0025—0,005. Ob Wirkung per os erfolgt durch Aufnahme der Wismutmilch, bleibt dahingestellt.

Blutbild. 25 Fälle wurden vor und nach jeder Spritze untersucht, im ganzen 500 Blutbilder. Die Störung in der Erythropoese ist mäßigen Grades und besteht in Herabsetzung der Erythrocytenzahl und des Hb. so, daß der Färbeindex stets kleiner ist als 1, dies besonders gegen Ende der Kur infolge Ansteigens der Erythrocytenzahl. Die Leukopoese ist insofern alteriert und gegenüber der Norm verändert, daß die Zahl der



weißen Blutkörperchen sich meist gradatim, nach jeder Einspritzung steigert. Das Ansteigen der Leukocytenzahl ist im Anfang der Kur bedingt durch Vermehrung der *Neutrophilen* und *Eosinophilen,* gegen Ende der Kur jedoch der *Lymphocyten.* In der Leukocytose dürfte eine toxische, in der Lymphocytose eine allergische zu erkennen sein (*Betz*).

Gewicht während der Kur 8% gleichbleibend, 36% abnehmend, 56% zunehmend von 2—7 Kilo.

Therapeutisches. I. *Serologisches.* Von 143 Fällen waren 55 seropositive Lues I—II. Davon wurden durch Kur (12—14 Spritzen je 1 g Nadisan) negativ nach *Sachs-Georgi* und Original-*Wassermann* im ganzen 48. Im einzelnen davon nach 6 Spritzen 11, nach 10 Spritzen 15, nach 12—14 Spritzen 22. Die Gesamtzahl ist zu klein, um hieraus weitere Schlüsse zu ziehen. Zweimal erfolgte bei latenter Syphilis *seropositive Provokation.*

Liquor: In 2 Fällen schwerster *cerebraler Lues* vollständige klinische Heilung, Negativierung des Liquor-Wassermanns, Verschwinden der Lymphocytose (einmal 32, einmal 67 Zellen bei Beginn der Behandlung).

II. *Klinisches:* Mehrfach erfolgte starke *Herxheimer Reaktion* bei Lues I, wie bei den Arsenikalien, mit Temperatursteigerung bis 39,5. Im übrigen sind die Erfolge vollkommen den bei Trepolbehandlung gewonnenen Erfahrungen entsprechend. Die notorisch starke therapeutische Wirkung von Wismut in Tartratverbindung war für uns bei Auswahl des Präparates maßgebend.

Nebenerscheinungen. Der Vorzug der intensiven Wirkung der Tertrate geht Hand in Hand mit der Eigenart dieser Salze in einzelnen Fällen Schmerzen hervorzurufen, jedoch lassen sich bei richtiger Technik dieselben auf 8% der Fälle reduzieren. Aber auch in dieser Minderzahl lassen sich die Schmerzen außerordentlich lindern, durch Hinzufügen von 1 g 3 proz. *Cycloformöl* zur Nadisansuspension. Bei mangelnder Technik ist es zweifellos leichter, Bismogenol bzw. Milanol relativ schmerzlos einzuspritzen. Wie bei *Calomeleinspritzungen* verlangt das Nadisan größte Subtilität (Spritzstelle 2—3 Finger unter crist. os. il. dicht am Periost, langsamst (ca. $^5/_4$ Minuten) spritzen bei liegendem Patienten). Doch hinkt der Vergleich mit Calomel, da Nadisan das am wenigsten toxische Wismutpräparat zu sein scheint. Intoxikationen wurden vom Bismogenol in letzter Zeit durch *Neuendorff* berichtet. Unter 43 Fällen fand er neben anderen Komplikationen viermal zum Teil schwerere Nierenschädigungen. Sein Material war augenscheinlich zusammengesetzt von polizeilich aufgegriffenen Personen. Für den schlechten Zustand der Zähne spricht, daß er achtmal blaue Mundflecke feststellen konnte. In diesem Verhalten ist vielleicht die Ursache für die auffallenden Nierenschädigungen zu suchen; werden sie doch vielfach erst im Anschlusse an Stomatiten usw. beobachtet. Ganz dasselbe Krankenmaterial wurde auf unserer Abteilung mit Nadisan behandelt, und bei der gesamten Krankenzahl nur zweimal vorübergehende Albuminurie festgestellt. Andererseits erwähnt *Prater* als Beweis für die Atoxizität des Bismogenols die Injektion von 10 g, die innerhalb von 4 Tagen ohne wesentlichen Schaden vertragen wurde. Aber aus derartigen Einzelfällen darf für Wismut ebenso wenig ein allgemeingültiger Schluß gezogen werden, wie aus dem Fall des Vortragenden für *Hg*, bei welchem durch Versehen eines Kollegen pro Dosi eine volle Kassenpackung Embarin a 6 g — 0,18 Hg injiziert wurde. Nach 36 Stunden pro Liter Harn: 0,02 Hg, nach 3 Wochen: 0,004. Keine Nieren- oder sonstige Schädigungen.

Bei den erwähnten 2 Nadisaneiweißfällen wiederholte sich das eine Mal die Albuminurie nach jeder Spritze von unmeßbaren Spuren bis $^1/_2$ $^0/_{00}$. Hier wurde die Kur abgebrochen. Im zweiten Fall hatte vorher eine Angina simplex vorgelegen. Keine Zylinder, dagegen mehrfach Epithelschollen. Von sonstigen Nebenerscheinungen seien hier nur erwähnt, weil sonst seltener beobachtet: zweimal (nach weiteren Injek-

tionen wiederholt) *Metrorrhagieen.* Zweimal *Purpura* (leichte Formen). Ein scarlatiniformes Exanthem mit leichtem Ablauf in wenigen Tagen. Uns interessierte bei den Nebenerscheinungen die besondere Beteiligung des *Nervensystems.* Der bekannte blitzartige Schlag am Unterkiefer wurde bei Depotbehandlung nur einmal bemerkt, dagegen scheint er sich gelegentlich eher an die i. v. Spritzen anzuschließen. *Salziger* bzw. *Metallgeschmack* wurde mehrfach sofort oder erst nach 2—3 Tagen post injectionem beobachtet. Man kann ferner von *typischen Hinterkopfschmerzen*, von *Depression* und *Exaltation* als gelegentliche Begleiterscheinung der Wismutkur im Sinne französischer Autoren sprechen Für Nadisan war bemerkenswert, daß auch bei völliger Meidung des Einstichs in die Ischiadicusgegend mehrfach Schmerzen dieses Nervenstammes oder auch des Peroneus auftraten.

Versager. Zu dem früher von Vortr. veröffentlichten wismutfestgewordenen Fällen kommt ein weiterer: Seropositive Lues I (Fall Schm.) 14 Silber- und Neosilbersalvarsan. Anschließend 14 Wismutinjektionen à 1 g. Blut-Wm. dauernd negativ. 2 Wochen nach Abschluß der Kur: Tuberöse Syphilide, kreisförmig um den Mund, zerfallene Papeln der Zunge. 2 Wismutinjektionen erfolglos; *Calomelöl* führte zur schnellen Abheilung. Der Fall beweist die Notwendigkeit, sich auf keines der Mittel im besonderen festzulegen.

Schlußsätze. Nadisan ist ein stark wirksames Wismutpräparat, hat bisher keine nennenswerten toxischen Schädigungen gezeitigt. Injektionen bei Erwachsenen: 1 g öliger Suspension (=0,05 Bimetall), bei Säuglingen 0,1 g (=0,005 Bimetall), jeden 4. bis 5. Tag. Um Schmerzen zu verhüten, erfolgt Einspritzung mit sorgfältigster Technik beim liegenden Patienten. Bei dieser Depotbehandlung scheidet sich Bi gleichmäßig noch wochenlang nach der Kur aus und gewährt „*Dauerbehandlung*". Demgegenüber dürfte für *Nervenlues* die *intravenöse* Methode weiter zu prüfen sein. (Versuche im Gange.)

Ein Ersatz des *Salvarsan* durch Wismut ist zur Zeit ebenso wenig beabsichtigt wie ein Verlassen der durch Jahrhunderte bewährten Hgtherapie. In den nächsten Jahren sind die noch unsicheren Indikationen für *Wismut* auszubauen und festzulegen.

86a. Herr **Hugo Müller** und Herr **Blaß**-Mainz: **Demonstrationen zur Wismutbehandlung** mit Abbildungen (Mikroskopische und Röntgenbilder).

Wir wollten mit unseren Versuchen an weißen Ratten und Kaninchen, die wir serienweise mit Wismutpräparaten intramuskulär injiziert haben, nicht nur die Dosierung der Präparate, ihre toxischen Dosen,

sondern auch vor allem ihre Verträglichkeit, die Wirkung der Wismutsalze auf das umgebende Muskelgewebe feststellen. Wenn auch unsere Versuche sich in bescheidenen Grenzen bewegten — wegen der hohen Kosten konnten wir nur einige Dutzend Versuche anstellen —, so haben wir doch recht brauchbare Resultate erzielt. An Serienschnitten durch excidierte Wismutdepots konnten wir in den ersten 3—4 Tagen post injectionem eine steigende Anhäufung von vorwiegend Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen im Sinne einer leicht entzündlichen Reaktion zeigen. In den folgenden Tagen war eine Erweiterung der regionären Lymphgefäßschlingen mit Erweiterung der Gefäßlumina und Rundzelleninfiltration nachweisbar, die neben einer noch stärkeren vorwiegenden Leukocytose eine ödematöse Durchtränkung der benachbarten Muskelfasern erkennen ließ. Dieser Prozeß erstreckte sich bis zu 1 mm Breite um die Einlagerung in das umgebende Gewebe. An der Berührungszone des Wismutdepots mit dem Gewebe selbst waren bei einzelnen Präparaten nekrobiotische Prozesse schon nach 4 bis 5 Tagen eingetreten. Wir fanden neben zahlreichen Zelltrümmern auch zerfallende Muskelfasern und -scheiben. Hand in Hand mit diesen Erscheinungen gingen reichlich feinste Gefäßneubildungen, sprossende Granulationen, die den



Abb. 1. Übersichtsbild eines Wismutdepots im Muskel. Das Wismut ist größtenteils ausgefallen. Leichte entzündliche Infiltration in dem umliegenden Gewebe.

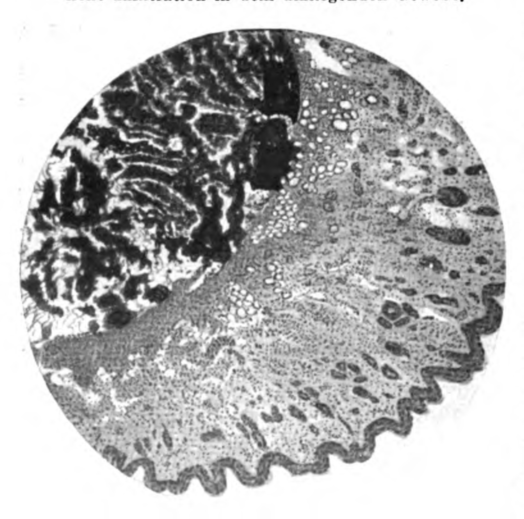


Abb. 2. Ausschnitt eines Wismutdepots im Muskel bei stärkerer Vergrößerung; deutliche zellige Infiltration des Gewebes.

ganzen Infiltrationsring durchsetzten. Die nekrotisierende Wirkung der Wismuteinlagerung dürfte wohl so lange anhalten, als wirksame Substanz des Wismutsalzes im Depot anzunehmen ist. Stärkere Schädigung des Gewebes, Abstoßung von Gewebssequestern oder gar Abscedierung der Injektionsstelle usw. haben wir in keinem der Versuche beobachtet. Tatsache ist, daß Tiere und vor allem Ratten außerordentlich große Dosen von Wismut im Verhältnis zu ihrer Körpergröße sehr gut vertragen. — Dosen: 0,04 bis 0,1 pro Kilogramm bei Ratten.

Bei den außerordentlich viel kleineren therapeutischen Dosen, die wir beispielsweise bei luetischen Säuglingen injizierten, war die Reaktion der Wismutsalze, vor allem ihre nekrobiotischen Eigenschaften kaum zu erkennen. Neben einer mäßigen Zellinfiltration fanden wir Verkalkungsprozesse um das Wismutdepot. Untersuchungen, die noch im Gange sind, zeigen, daß schließlich nach vollkommener Resorption der Einlagerung an ihrer Stelle eine narbig veränderte, kleinste Gewebsschwiele zurückbleiben kann. Ein wesentlicher Unterschied der von uns untersuchten Wismutpräparate *Trepol, Nadisan, Milanol* in ihrer Wirkung auf das Körpergewebe haben wir nicht feststellen können.

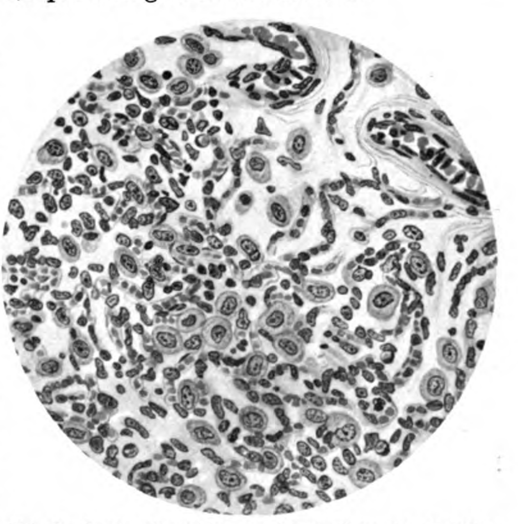


Abb. 3. Starke Vergrößerung des umliegenden Gewebes mit sehr reichlicher Neubildung von Kapillaren kleinsten Kalibers und von Granulationsgewebe.

Eine Reihe histologischer Präparate zeigt Übersichtsbilder der bereits oben erwähnten Infiltrationsprozesse um die Injektionsstellen, Zellanhäufungen, Gefäß- und Gewebsneubildungen, sowie die Lagerung der Wismutsalze im Gewebe selbst (Dr. *Kratzeisen*).

Weiter folgen Demonstrationen von Röntgenaufnahmen, die frische und in Resorption begriffene Wismutinjektionen an Ratten und Kaninchen zeigten.

Während sich frische Injektionsstellen mehr fächerförmig flächenhaft ausgebreitet darstellen, bestätigten sich auch bei unseren Beobachtungen die bereits von anderen Autoren erhobenen Befunde der längs-ovalen strichförmigen Resorption der Wismutdepots.

Diskussion.

Herr **Jadassohn**-Breslau: Eingehende Versuche sind bisher in der Breslauer Klinik nur mit Bismogenol in den meist üblichen Dosen gemacht worden, und zwar in Kombination mit Salvarsan — bei seronegativer Primär-Lues von vornherein; bei den seropositiven Fällen zuerst nur Bismogenol und dabei Kontrolle der Spirochäten — nach deren Verschwinden Fortsetzung mit Bismogenol-Salvarsan.

Dieses Verfahren soll natürlich kein Schema sein, hat uns aber gezeigt, daß in den meisten Fällen die Spirochäten nach der 1. bis 3. Bismogenol-Injektion aus dem Reizserum verschwinden — auch hier gibt es einzelne resistente Fälle; die Spirochäten verschwinden aber im allgemeinen schneller als beim Hg. Die klinische Wirkung war recht zufriedenstellend — am auffallendsten bei einigen salvarsanresistenten Fällen. Die Verträglichkeit war sehr gut. Schwere Stomatitis kam gar nicht vor; die bekannten Nierenerscheinungen verschwanden immer prompt. Einmal blieb eine besonders starke dunkelbraune Verfärbung der Wangenschleimhaut monatelang bestehen. Als außergewöhnlich möchte *Jadassohn* zwei Fälle erwähnen, in denen sehr bald nach der Injektion sehr heftige Schmerzen an der Injektionsstelle entstanden, die ganze Umgebung derselben tief und derb anschwoll — dabei auch starke Druckschmerzhaftigkeit — und sich im Umkreis bis zur Größe eines Handtellers eine bläulichrötliche netzförmige Verfärbung einstellte. Der ganze Symptomenkomplex verschwand im Lauf einiger Tage. Er erinnerte am meisten an die Fälle von Nekrose nach Hg-Einspritzungen, die zuerst *Lesser* und *Brocq* beobachtet haben, und auf die vor kurzem *Saphier* wieder aufmerksam gemacht hat; nur waren die Erscheinungen beim Bismogenol sehr viel unbedeutender, und es kam nicht zum Zerfall. Die Pathogenese dieser Erscheinungen ist bekanntlich auch beim Hg noch zweifelhaft[1]); sie sind aber nach Hg-Einspritzungen so selten, daß es immerhin auffallend ist, daß sie beim Bismogenol jetzt schon zweimal beobachtet wurden — bei einem naturgemäß doch geringeren Material. Es ist also darauf besonders zu achten.

Im ganzen muß das Urteil über die Wismut-Therapie natürlich noch zurückhaltend sein — bei den salvarsan- und Hg-resistenten und idiosynkrasischen Fällen füllt es unzweifelhaft eine Lücke aus. Den Patienten ist die kombinierte Bi-Salvarsan-Therapie im ganzen wesentlich angenehmer als die Hg-Salvarsan-Kuren.

Herr **Radnay**-Budapest: Wir haben auf der Abteilung des Herrn Prof. *Török* in Budapest seit April 1922 80 Fälle mit verschiedenen Bismutsalben und Neotrepol, dann das Vilanol Felke, das Bismogenol Tosse, das Bismutgallat und Bismuttartarat Egger, das Bismoluol Richter. Die beiden letzten sind ungarische Präparate. Bismutsalze wirken auf die sichtbaren syphilitischen Erscheinungen prompt. Kleinere Primärsklerosen bilden sich nach 3—4 Injektionen gewöhnlich zurück. Spirochäten sind in ihnen nach 48 Stunden meist schon nicht mehr nachweisbar. Die sekundären und tertiären Erscheinungen der Haut und Schleimhäute verschwinden meistens nach 5—6 Injektionen. Nach unseren Erfahrungen wird die WaR. des Blutserums 4—6 Wochen nach der Behandlung meistens negativ. Die Wirkung der Bismutsalze ist nach unseren Eindrücken intensiver, als die des Quecksilbers. Dem Quecksilber gegenüber bieten sie den Vorteil, viel weniger intensive Reizungen der Mundschleimhaut zu verursachen. Wie es scheint, sind auch Komplikationen von seiten des Darmes und der Nieren seltener. Bismutinjektionen können auch abwechselnd mit Neosalvarsaninjektionen während derselben Kur angewendet werden. Die Resultate einer solchen Behandlung sind sehr günstig.

---

[1]) Vgl. hierzu *Freudenthal*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 42, S. 1933.

Herr **Werther**-Dresden muß die Wismuttherapie wegen des raschen Verschwindens der Oberflächenspirochäten (nach der ersten oder zweiten Dosis) und der prompten Wirkung auf die subjektiven und objektiven Smyptome bei guter Verträglichkeit über die Hg-Therapie stellen.

Mit Bisanöl wurde in einer Anzahl latenter Syphilisfälle die negative WaR. prompt positiv. Diese Provokation war kräftiger als bei Salvarsan, Mirion u. a. Es stöbert also die Herde auf. Daraus erklärt sich auch, daß die positive WaR. frischer Fälle bei Wismutbehandlung langsamer als bei Hg negativ wird (4—6 Wochen).

Bisanöl reizt örtlich mehr als Bismogenol.

Das wasserlösliche Bisan-Na ist dadurch unangenehm, daß bei den meisten Patienten einige Minuten nach der intravenösen Injektion Zahnschmerzen auftraten. Sonst ist es sehr wirksam.

Herr **Maerz**-Stuttgart: Wir benutzten ein kolloidales $Bi(OH)_3$ (Wismut-Diasporal, Chem. Fabrik Klopfer). Das Präparat, das in seiner späteren verbesserten Form keine allgemeinen Nebenerscheinungen verursachte, bewirkte anfänglich regelmäßig Schüttelfrost, eine Fieberzacke ähnlich wie bei Malaria und Sturz der Lymphocyten und Neutrophilen mit anschließender sehr eiliger Regeneration, so daß eine starke Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach der jugendlichen Seite eintrat.

Diese starke Allgemeinreaktion nutzten wir im Sinne einer unspezifischen Reizkörpertherapie bei gonorrh. Komplikationen aus. Die Erfolge waren bei Epididymitis, Salpingitis, Peritonitis, Arthritis besser als mit Vaccinen; bei frischen Fällen waren sie oft geradezu verblüffend gut. Die Schmerzen schwanden oder besserten sich stets nach der Einspritzung (vermutlich durch Infiltratzerfall analog dem Leukocytenzerfall im strömenden Blut), Schwellung und Rötung gingen meist schnell zurück. Die *spezifische* Wirkung des Vaccinen erscheint uns nach dieser Beobachtung noch fraglicher als bisher.

Die fiebererzeugende Wirkung des Präparates wurde zunächst auf das Schutzkolloid, ein natürliches Kohlehydrat mit geringen Eiweißbestandteilen, zurückgeführt. Als wir jedoch das isolierte Schutzkolloid einspritzten, trat keine Allgemeinreaktion auf. Wir vermischten sodann das isolierte eiweißhaltige Schutzkolloid mit kolloidalem $Bi(OH)_3$, das mit einem eiweißfreien Schutzkolloid hergestellt war. Auch dieses Gemisch machte keine Reaktionen. Seit *Böttner* aus der *Matthes*schen Klinik zu dem Ergebnis gekommen war, daß die fiebererzeugende Wirkung des Kollargols lediglich dem Schutzkolloid zuzuschreiben sei, war man geneigt, diese Anschauung für alle kolloidalen Metalle zu verallgemeinern. Für das kolloidale $Bi(OH)_3$ trifft der *Böttner*sche Befund sicher nicht zu. Das Fieber wird hier, wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, weder allein durch das Metall noch allein durch das eiweißhaltige Schutzkolloid erzeugt, sondern es scheint, daß das Metall mit dem eiweißhaltigen Schutzkolloid eine chemische Verbindung eingeht und daß erst dieser neu entstandene chemische Körper fiebererzeugend wirkt. Für die Theorie der Fiebererregung durch kolloidale Metalle dürften diese Befunde von Interesse sein.

---

87. Herr **E. Hoffmann** und Herr **E. Hofmann**-Bonn: **Über die volle Ausnutzung der Frühheilungschance bei erworbener und angeborener Syphilis.**

Der Vortrag ist in Nr. 20 der M. m. W. erschienen.

---

88. Herr **Heuck**-München: **Abortivbehandlung der Lues. Eigene Erfahrungen.**

Erscheint im Original im Archiv f. Derm. u. Syph.

---

89. Herr **Birnbaum**-Würzburg: **Syphilis, Leber und Salvarsan.**

Die großen Gegensätze, die in der Beurteilung des sog. Salvarsanikterus noch immer bestehen, lassen es berechtigt erscheinen, an der Hand eines größeren aus dem Kriegslazarett IV, Brüssel, und aus der Univ.-Hautklinik, Würzburg, stammenden Materials (Prof. *Zieler*) auf diese wichtige Frage kurz einzugehen.

Unter den in Brüssel von 1916—1918 behandelten Geschlechtskranken wurden insgesamt 118 Fälle von Gelbsucht beobachtet. 18 Fälle davon betreffen Nichtsyphilitiker ohne vorangegangene Salvarsanbehandlung, 100 Fälle betreffen Syphilitiker, dazu kommen noch 15 bei Syphilitikern und 4 bei Nichtsyphilitikern ohne Salvarsanbehandlung in Würzburg beobachtete Fälle. In Anbetracht der viel längeren Behandlungs- und Beobachtungszeit der Syphilitiker und ihrer viel sorgfältiger erhobenen Vorgeschichte darf aus diesen Zahlen keineswegs auf ein 5 mal häufigeres Vorkommen von Gelbsucht bei den Syphilitikern geschlossen werden. Dagegen verdient bei der Ungeklärtheit des Infektionsweges bei der epidemischen Gelbsucht, die wohl sicher auch beim einen oder anderen unserer Fälle in Betracht kommt, Erwähnung, daß sowohl auf der Tripper- wie auf der Syphilisabteilung in Brüssel weit mehr Kranke im nicht unterkellerten Erdgeschoß als in den oberen Stockwerken an Gelbsucht erkrankt sind!

Unter den 115 Fällen von Gelbsucht bei Syphilitikern handelt es sich in 4 Fällen sicher um ein zufälliges Zusammentreffen einer Gelbsucht aus anderen Ursachen mit Syphilis und Salvarsanbehandlung. In einem Fall lag ein septischer Ikterus infolge eines hochfieberhaften Gesichtsfurunkels vor, der gleichzeitig mit dem Furunkel abklang, in 2 Fällen ein epidemischer Ikterus (gleichzeitige Erkrankung von Personen aus der Umgebung der Kranken) und in 1 Falle ein Gallensteinikterus.

In 25 Fällen handelt es sich um Ikterus syphiliticus praecox. Von ihnen zeigten 19 gleichzeitig syphilitische Früherscheinungen an der Haut, und zwar 10 allgemeine, 9 nur örtliche (Papeln an den Geschlechtsorganen bzw. im Munde 1 Fall). Bei 3 Fällen bestand ein Erstlingsexanthem, bei den übrigen ein Syphilisrückfall 3 Wochen bis 5 Monate nach einer ungenügenden Hg- Salvarsanbehandlung. *In 4 Fällen* (Rückfälle! Papeln mit positivem Spirochätenbefund und gleichzeitigem Ikterus) *fiel die WaR. dauernd negativ aus!* In 9 Fällen trat eine sog.

*Herxheimer*sche Reaktion der Leber auf: Entstehung des Ikterus bzw. stärkeres Hervortreten desselben im Beginn der Behandlung, die in je 1 Falle nur in Quecksilbereinspritzungen bestanden hatte. In allen Fällen klang die Gelbsucht gleichzeitig mit den Hauterscheinungen auf spezifische, in der Regel kombinierte Hg-Salvarsanbehandlung ab. In einem 20. Falle bestanden keine Hauterscheinungen, aber eine Periostitis bei negativer WaR. In 2 Fällen trat die Gelbsucht als „Äquivalent" (*Werner*) eines Syphilisrückfalls auf: einmal hartnäckiger Ikterus 3 Monate nach 2 Salvarsangaben wegen Frühsyphilis, nach 6 Monaten Rückfallroseola, nach weiteren 6 Monaten Papeln, nach weiteren 3 Monaten wieder serologisches Rezidiv; im 2. Falle trat die Gelbsucht bei positiver WaR. 5 Monate nach einer kombinierten Behandlung bei einer bereits 4 mal rückfälligen Frühsyphilis auf. Zum Ikterus syphiliticus praecox sind ferner noch 3 weitere Fälle zu rechnen, in denen 6 Wochen bzw. $2^1/_2$ bzw. 9 Monate nach einer kombinierten Behandlung wegen Frühsyphilis eine hartnäckige, aber schließlich von selbst zurückgehende Gelbsucht und im Anschluß daran eine Rezidivroseola bzw. Papeln bei negativer WaR. bzw. eine positive WaR. auftraten. Das klinische Bild dieses Ikterus syphiliticus praecox unterscheidet sich nicht immer von dem eines sog. katarrhalischen Ikterus. Der Stuhl war (entgegen den Beobachtungen von *Buschke* u. a. und übereinstimmend mit denen älterer Beobachter) fast stets entfärbt, meist fehlten auch Urobilin und Urobilinogen im Urin auf der Höhe der Gelbsucht. Magen-Darmstörungen waren fast in der Hälfte aller Fälle vorhanden.

Da nun — wie auch aus unseren Fällen hervorgeht — anderweitige Syphiliserscheinungen an der Haut zur Zeit der Gelbsucht fehlen können, die WaR. negativ ausfallen und die Gelbsucht auch von selbst abklingen kann, so ist eine sichere Entscheidung über die eigentliche Ursache eines Ikterus bei Syphilis und Hg-Salvarsanbehandlung (Syphilis, Salvarsan, zufälliges Auftreten einer Gelbsucht aus anderen Ursachen) in manchen Fällen kaum möglich und der subjektiven Auffassung des Einzelnen ein breiter Spielraum gelassen. Dies gilt besonders für die folgenden Fälle:

In 17 Fällen von Frühsyphilis trat die Gelbsucht bei positiver WaR. $2^1/_2$—6 Monate nach der letzten Behandlung auf, die in 1 Falle nur aus Hg-Einspritzungen bestanden hatte, während Salvarsan nie gegeben worden war. In 2 Fällen gingen der Gelbfärbung einige Hg-, in 2 anderen eine Salvarsangabe voraus, so daß die Möglichkeit einer sogenannten *Herxheimer*schen Reaktion der Leber vorliegt. Eine antisyphilitische Behandlung (meist Hg) brachte diese Gelbsucht meist rasch zum Schwinden. Wir möchten deshalb in der Syphilis selbst die ausschlaggebende Ursache für die Gelbsucht sehen, ohne daß aber andere, oft unbekannte Ursachen in einem oder anderen Falle ausgeschlossen

werden könnten. Für die Frage des sog. Salvarsanikterus sei aber erwähnt, daß in 1 Falle die letzte Salvarsangabe 15 Monate, in einem 2.— abgesehen von einer einzigen Salvarsangabe vor $2^1/_2$ Monaten wegen Syphilisrückfalls — vor 13 Monaten und in einem 3. Falle sogar $3^1/_2$ Jahre zurücklag (in der Zwischenzeit nur Hg-Behandlung). Ein Zusammenhang zwischen Salvarsan und Ikterus ist hier wohl kaum möglich.

In 24 Fällen trat die Gelbsucht $^1/_2$—6 Monate (bis 2 Jahre) nach einer kombinierten Behandlung bei negativer WaR. auf. Nur in 1 Falle lag eine Spätsyphilis (letzte Salvarsangabe vor 2 Jahren!) und in 2 Fällen eine ausreichende Behandlung bei Frühsyphilis (darunter 1 Kranker mit Abortivkur bei seronegativem Primäraffekt) vor. In allen anderen Fällen handelte es sich um *unzureichend* behandelte *Früh*syphilis. Bei der Primärsyphilis und 2 anderen Kranken dieser Gruppe handelte es sich wahrscheinlich um eine Fleischvergiftung (Erbrechen, Durchfall und bei einem Kranken außerdem noch Urticaria nach Genuß von rohem Hackfleisch). In 10 Fällen ging die Gelbsucht ohne spezifische Behandlung zurück, der weitere Verlauf wurde aber nicht beobachtet. Deshalb ist die Syphilis bei ihnen als Ursache nicht mit Sicherheit auszuschließen. In 7 anderen Fällen kommt sie ursächlich mit größter Wahrscheinlichkeit in Betracht: In 1 Falle war der Gelbsucht eine völlig unzureichende, vorzeitig abgebrochene Abortivbehandlung vorangegangen, in 6 Fällen (in 1 gleichzeitig Liquorveränderungen) ging sie auf Behandlung rasch zurück. Dabei trat in 2 Fällen ein vorübergehender Umschlag der WaR. auf, in 1 Falle fiel der Bilirubinspiegel nach vorübergehendem Anstieg auf die erste Salvarsangabe unter weiterer Salvarsanzufuhr rasch ab, und in einem 4. Falle, in dem die Gelbsucht 10 Tage nach der 3 Salvarsangabe der 2. Kur aufgetreten war und innerhalb von 6 Wochen von selbst zurückging, wurde die dann sich anschließende Salvarsanbehandlung beschwerdelos vertragen.

In 29 Fällen trat die Gelbsucht unmittelbar (wenige Tage bis 3 Wochen) im Anschluß an eine sehr kräftige (meist Abortiv-) Behandlung bei frischer Frühsyphilis auf. Die Behandlung bestand in 16—20 Kalomel- (am Schluß der Kur Ol. ciner.-) Einspritzungen und 11—12 Salvarsangaben (5—7 g Neosalvarsan). In 5 Fällen ging der Gelbsucht eine Grippeerkrankung voraus, so daß diese ätiologisch berücksichtigt werden muß. In den übrigen 24 Fällen traten schon während der Behandlung Hg-Nebenerscheinungen (Stomatitis, Durchfälle usw.) auf, während Salvarsan stets gut vertragen wurde. Man hat in solchen Fällen dem Hg eine das Auftreten von Salvarsanikterus begünstigende Rolle zugeschrieben. Es sei aber besonders erwähnt, daß wir in 2 Fällen bei bzw. nach reiner Hg-Behandlung Gelbsucht beobachteten. Es ist also bei kombinierter Behandlung wohl nicht berechtigt, im Salvarsan ohne weiteres die Hauptursache einer Gelbsucht zu sehen.

In 16 Fällen schloß sich die Gelbsucht an ein Arzneiexanthem nach Hg-Salvarsanbehandlung an. Hier ist am ehesten an eine toxische Wirkung der verabreichten Arzneimittel wegen der bestehenden Idiosynkrasie zu denken. Andere Möglichkeiten sind aber ebenso zu berücksichtigen. So hat es sich in 2 Fällen vielleicht um einen Stauungsikterus infolge eines sehr starken Enanthems gehandelt (in 1 Falle ließen sich bei der Sektion trotz des seit 3 Monaten bestehenden Ikterus an der Leber keinerlei Veränderungen nachweisen). In einem 3. Falle lag die Möglichkeit eines septischen Ikterus infolge ausgedehnter, mit hohem Fieber einhergehender Abszesse und in 2 weiteren Fällen die eines Syphilisrückfalls vor (ungenügende Behandlung vor Auftreten der Gelbsucht, bei Wiederaufnahme der Behandlung rascher Rückgang).

In 2 Fällen trat eine akute gelbe Leberatrophie auf. In beiden Fällen handelt es sich um eine unzureichend behandelte Frühsyphilis (der eine Kranke hatte die Weiterbehandlung verweigert). Nach der unzureichenden Behandlung kommt in erster Linie die Syphilis selbst ursächlich in Betracht. Man hat bei Fällen von Leberatrophie nach Salvarsanbehandlung dem Nachweis von Arsen (besonders in größeren Mengen) in der Leber große Bedeutung zugesprochen. Mit Rücksicht auf die entgiftende Funktion dieser Drüse ist aber eine Arsenspeicherung nach Salvarsanbehandlung in ihr, die keineswegs mit einer Schädigung gleichbedeutend ist, ohne weiteres zu erwarten. Da versucht worden ist, den Wiederbeginn einer Salvarsanbehandlung von einer Arsenfreiheit des Urins abhängig zu machen, so sei erwähnt, daß von 11 Kranken mit Icterus catarrhalis, die nie Salvarsan oder Arsen erhalten hatten, in der Hälfte der Fälle Arsen, wenn auch meist nur in Spuren, im Urin nachgewiesen werden konnte (Konserven ? Wasser ?).

Leucin und Tyrosin konnten wir sowohl bei Icterus catarrhalis bei Nichtsyphilitischen als auch bei Icterus syphiliticus praecox nach der Methode von *Buschke* und *Zernick* nachweisen. Es bestand in der Häufigkeit ihres Auftretens kein nennenswerter Unterschied bei diesen beiden Erkrankungsformen: Bei Icterus syphiliticus fand sich unter 14 Fällen in 11 Leucin und in 5 Tyrosin, bei Icterus catarrhalis unter 13 Fällen in 12 Leucin und in 4 Tyrosin im Urin. Meist handelte es sich nur um geringe Spuren, in je 3 Fällen wurden aber auch beträchtliche Mengen gefunden. In der gleichen Häufigkeit wurden diese Eiweißspaltprodukte auch bei Syphiliskranken während oder gegen Ende einer ohne Nebenerscheinungen vertragenen kombinierten Behandlung beobachtet und ebenso bei Fällen mit Arzneiexanthem infolge dieser Behandlung. Die positiven Befunde waren hier keineswegs häufiger als bei Fällen ohne Exanthem. Da *Buschke* und *Zernick* ähnliche Beobachtungen auch bei klinisch Lebergesunden gemacht haben, so sind diese positiven Befunde für eine hepatotoxische Wirkung des Salvarsans bzw. der kombinierten Behandlung kaum verwertbar.

---

90. Herr **Brünauer**-Wien: **Zur Therapie der Lues.**

Gerade die mit besonderer Lebhaftigkeit geführte Debatte über die Selbstheilung der Syphilis in der Berliner dermatologischen Gesellschaft 1921, aber auch eine Reihe von Arbeiten der letzten Jahre — hier seien nur aus einer großen Anzahl jene von *Jadassohn*, *Rost*, *Hoffmann* hervorgehoben — haben gezeigt, daß auf Grund von tausendfältigen Beobachtungen dem Quecksilber noch immer neben dem Salvarsan eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung der Lues zufällt, wenngleich die Frage, ob es sich bei der Quecksilberwirkung um eine *primäre*, spirillozide oder aber um eine *indirekte*, etwa auf dem Umwege über die Schutzvorrichtungen des Organismus vor sich gehende Wirkung handelt, noch immer nicht eindeutig beantwortet erscheint. Während manche Autoren dem Merkur eine direkte Beeinflussung der Spirochäten zuzuschreiben geneigt sind — wobei allerdings vielfach auf das Tierexperiment bezogen und auch betont wird, daß für die Therapie der Lues die spirillozide und die toxische Dosis der gebräuchlichsten Hg-Präparate zu nahe nebeneinander liegen — treten andere, so *Finger* schon 1912 unter Berücksichtigung der Arbeiten von *Kreibich*, *Neuber*, *Dohi* für die Annahme einer indirekten, die Abwehrvorgänge des Organismus steigernden Wirkung ein; *Schade*, *Schumacher*, sowie *Volk* sehen im Quecksilber einen Katalysator, wieder andere, wie *Kolle*, *Kreibich*, erklären die Quecksilberwirkung als Protoplasmaaktivierung, so auch jüngst *Buschke* und *Sklarz*, die in der Beeinflussung des kolloidchemischen Zustandes, in der Auslösung physikalisch-chemischer Vorgänge im Organismus durch das Hg das Wesentliche der Quecksilberwirkung erblicken, also ähnliche Vorgänge annehmen, wie sie sich etwa bei der Einverleibung anderer chemischer Substanzen auf parenteralem Wege im Organismus abspielen. Gerade vom physikalisch-chemischen Standpunkt, der ja immer mehr zur Geltung kommt, schien nun ein Präparat beachtenswert, das im wissenschaftlichen Laboratorium der Chemosan-A.-G. nach Angabe von Dr. A. und E. Sagi in Wien hergestellt, seit nun 2 Jahren an der Abteilung meines Chefs, Prof. *Ehrmann*, zur antiluetischen Therapie verwendet wird. Dieses Präparat, Diphasol genannt, stellt eine klare, hellgelbe Flüssigkeit mit einem Hg-Gehalt von 5% metallischen Quecksilber (umgerechnet) dar. Seine Darstellung beruht darauf, daß durch Merkurierung von Oxybenzosulfosäuren unter gewissen Umständen Verbindungen entstehen, die eine ausgesprochene Neigung haben, zu gelatinieren, daß aus diesem Gel durch Behandlung mit kleinsten Mengen von bestimmten Salzen eine klare, hellgelbe Flüssigkeit, eben das Diphasol, gewonnen werden kann. Dieses auffallenden Verhaltens wegen wurde das Präparat einer kolloidchemischen Untersuchung durch Prof. *Ostwald* unterzogen und diese ergab das Fehlen charakteristischer Oberflächenspan-

nungs- und Viscositätserscheinungen sowie ein negatives Ultrabild einerseits, während andrerseits das ausgezeichnete Diffusions-, Dialysier- und Ultrafiltrationsvermögen des Präparats dafür sprechen, daß es sich bei den geschilderten Auflösungsvorgängen nicht um den Übergang eines Gels in eine kolloide, sondern in eine molekulardisperse Lösung handelt, ein Vorgang, der bisher nur wenig erforscht wurde und, wie andrerseits gezeigt werden konnte, unter Komplexsalzbildung mit Steigerung der Löslichkeit des ganzen Komplexes einhergeht. Charakteristisch für solche Komplexsalzbildungen ist nun nach *Möller*, *Müller* und *Schrauth*, daß ihre Giftwirkung als eine Wirkung des Gesamtmoleküls anzusehen ist, und tatsächlich ergaben auch toxikologische Versuche, über welche ebenso wie über die Ausscheidungsverhältnisse und die therapeutischen Resultate anderen Ortes eingehend berichtet werden soll, eine wesentlich herabgesetzte Giftigkeit des Präparates. Es wurden bis 60 mg Hg pro Kilogramm Körpergewicht subcutan bzw. intramuskulär und bis 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht im Tierversuch glatt vertragen. Ausscheidungsversuche, die angestellt worden waren, um zu ermessen, wie lange das Präparat überhaupt im Organismus nach einer einmaligen Injektion kreise, ergaben, und zwar gleichgültig, ob die Injektion subcutan, intramuskulär oder intravenös vorgenommen wurde, daß erst zwischen dem 11. und 15. Tag kein Quecksilber mehr im Urin nachgewiesen werden konnte. Nachdem so die Grundlagen für die Verabreichung des Präparates ermittelt worden waren, konnte daran geschritten werden, es auch klinisch zu erproben bzw. Anhaltspunkte für seine Wirkungsweise zu gewinnen. Was zunächst die klinischen Erfahrungen mit dem Präparate betrifft — es handelt sich hier zunächst um ein Material von 150 Fällen mit einer Beobachtungszeit bis zu 2 Jahren —, so wären vor allem die geringen Nebenwirkungen des Diphasols zu nennen. Bei intramuskulärer und bei subcutaner Injektion zeigten sich fast nie subjektive Beschwerden, und vorausgesetzt, daß man nicht in das Fettgewebe oder intracutan einspritzt, auch fast nie Infiltratbildung. Die intravenöse Injektion des Präparates allein oder der Mischspritze gelang leicht und wurde glatt vertragen. Stomatitiden, Übelkeiten, Erbrechen, Durchfälle waren nicht öfter als bei anderen Quecksilberpräparaten zu beobachten, toxische Erytheme, auch diese nur in leichtem Grade, ziemlich selten, Nephritis nie zu beobachten. Diese geringen toxischen Eigenschaften sind mit den erwähnten Toxizitätsversuchen vollauf in Einklang zu bringen, andererseits bedingen die leichte Resorbierbarkeit des Präparats, begründet auf seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften, namentlich dem raschen Diffusions- und Dialysiervermögen im Verein mit dem hinreichend langen Zirkulieren im Organismus die günstige Beeinflussung des Krankheitsprozesses: Spirochäten verschwanden

ziemlich schnell nach den Injektionen, die luischen Manifestationen heilten ziemlich glatt ab, wobei nicht selten eine leichte *Jarisch-Herxheimer*-Reaktion beobachtet werden konnte, die WaR. wurde langsam negativ, blieb aber dann auch zumeist negativ, Provokation einer Hemmung wurde seltener beobachtet. Über Dauererfolge ist natürlich schwer, nach so kurzer Zeit ein endgültiges Urteil zu fällen. Hervorgehoben sei hier nur, daß von unserem Material, das Fälle von primärer, sekundärer und tertiärer, von Lues latens, Neuro- und Aortenlues umfaßt, die alle mit Salvarsan und Diphasol behandelt wurden, von 17 Fällen seronegativer Primärlues 12 Fälle wieder zur Beobachtung gelangten und daß keiner dieser Fälle ein klinisches oder ein serologisches Rezidiv zeigte. Des weiteren schien es nun interessant, Anhaltspunkte für die Wirkungsweise des Diphasols zu gewinnen. Versuche, ob nach Diphasolinjektionen Änderungen in der Kolloidstabilität des Blutes eintreten, wurden über meine Anregung von den Herren *Dux* und *Kollmann* auf unserer Abteilung vorgenommen, und zwar wurde einerseits die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten in dem durch Natrium citricum ungerinnbar gemachten Blute, andrerseits das Flockungsvermögen des Citratplasmas untersucht. Dabei zeigte sich als normale Reaktion auf die Einführung von Diphasol eine Beschleunigung der Erythrocytensenkung, ähnlich wie sie nach parenteraler Zufuhr von Eiweißkörpern eintritt, zurückzuführen wahrscheinlich auf eine Vermehrung der grobdispersen labilen Plasmaeiweißkörper, besonders der Globuline, welche die stabilisierenden Albumine an sich reißen, so daß eine Verarmung an stabilisatorischen Elementen eintritt. Eine Verlangsamung der Senkungsgeschwindigkeit war nur in jenen Fällen zu sehen, welche von Haus aus hohe Senkungsgeschwindigkeit zeigten. Dies wäre so zu erklären, daß die anfänglich vorhandenen hochlabilen Eiweißfraktionen nach der Injektion so vermehrt werden, daß sie ausfallen und die stabilisatorische Komponente überwiegt. Besonders auffallend war das Verhalten des Blutbildes nach Diphasolinjektion. In der Erkenntnis, daß für den Endeffekt jeglichen therapeutischen Vorgehens bei vorgeschrittener Syphilis die Mitwirkung des Organismus von größter Bedeutung sei — ein Standpunkt, den insbesondere *Finger* und *Kyrle* vertreten —, hat insbesondere *Kyrle* in der Reaktionsform des Blutbildes einen Hinweis auf die Reaktionsfähigkeit des erkrankten Organismus erblickt und darauf eine individualisierende Luestherapie basiert in dem Bestreben, durch bestimmte Reizverfahren eine Hyperleukocytose zu erzeugen und so den Kranken während seiner Behandlung gewissermaßen in eine andere Reaktionsphase zu bringen. Zählungen der Weißblutkörperchen nach Diphasolinjektion ergaben nun auch an unserem Material in mehr als 50% der Fälle eine Leukocytose, ein sicherlich auffallender Befund.

Weitaus interessanter erschien jedoch die Vergleichung der Resultate der Differentialzählung vor und nach der Injektion. Diese ergab nämlich in mehr als zwei Drittel aller Fälle eine Verschiebung der Lymphocytenwerte im Sinne einer relativen Lymphocytose nach der Injektion. Diese Befunde waren keineswegs Zufallsbefunde, sie konnten immer wieder und wieder erhoben werden, hielten auch bei manchen Fällen durch einige Tage an, wobei hin und wieder ein vorübergehender Abfall zu beobachten war. Daß den Lymphocyten gerade bei der Lues eine gewichtige Rolle zufällt, darauf wurde von zahlreichen Seiten hingewiesen, unter anderem von *Ehrmann*, *Rille*, *Aschoff* und *Kamiya*, *Bergel*, welch letzterer insbesondere in der Lymphocytose eine Abwehrreaktion des Organismus nicht nur gegen Spirochäten, sondern überhaupt gegen lipoide Antigene sieht. Seiner Meinung nach ist ein in den Lymphocyten enthaltenes Ferment, die Lipase, spezifisch auf lipoide Antigene eingestellt, und so verlangt er denn geradezu, bei der Bekämpfung der letzteren jene Heilfaktoren in Anwendung zu bringen, die eine Lymphocytose erzeugen. Ob nun die Ansichten *Bergels* zu Recht bestehen oder nicht, die Vermehrung der Lymphocyten dürfte wohl als Abwehrmaßnahme des Organismus, und zwar seines lymphatischen Apparates zu betrachten sein, und demgemäß wären auch vielleicht die nach Diphasolinjektionen in der Mehrzahl der Fälle auftretenden Lymphocytenanstiege als ein die therapeutischen Bestrebungen unterstützendes Moment zu werten.

Diskussion.

Herr **Wo. Ostwald**-Leipzig. Ich möchte mich, zugleich im Namen von Prof. Dr. *Klemenz*-Wien, als Kolloid- und Physikchemiker zum Worte melden, da ich annehme, daß Sie vielleicht auch etwas Näheres über die physikalisch-chem. Eigenschaften des neuen Präparates zu hören wünschen, über dessen klinische Eigenschaften Dr. *Brünauer* Ihnen soeben Mitteilung gemacht hat. Prof. *Klemenz* und ich haben Gelegenheit gehabt, das Diphasol in verschiedener Richtung phys.-chem. und kolloid-chem. zu studieren. Ich erbitte nun das Wort nichts nur mit der bekannten Unbescheidenheit der Kolloidchemiker, von denen die Meinung besteht, daß sie sich heute auch in Fragen mischen, die sie eigentlich nicht angehen. Ich bitte vielmehr besonders darum um Gehör, weil bei der Darstellung und Entstehung des neuen Präparates eine Reihe höchst interessanter und typischer Kolloiderscheinungen beobachtet wurde, die vielleicht auch einmal für die Theorie der therapeutischen Diphasolwirkung von Bedeutung werden könnten.

Es ist bekannt, daß man Quecksilber relativ einfach in den Kern von Benzolderivaten einführen kann. Salicylsäure z. B. ergibt bei der Merkurierung das Ihnen wohlbekannte Hydrargyrum salicylatum der D. A. B. Kennzeichnend für Hg-Verbindungen dieser Art ist zunächst die Tatsache, daß das Quecksilber nicht die gewöhnlichen Ionenreaktionen gibt. Es ist, wie man sagt, komplex gebunden; das ganze Molekül pflegt chemisch und physiologisch zu reagieren. Zweitens ist für diese Verbindungen oft ihre geringe Löslichkeit kennzeichnend. Wie in der Farbenchemie und anderswo gelingt aber eine Löslichkeitssteigerung durch Verwendung

sulfurierter organischer Komponenten. Bekanntlich liegt in dem Embarin der Fa. v. Heyden eine derartige sulfurierte Quecksilbersalicylverbindung vor.

Im wissenschaftlichen Laboratorium der Chemosan-A.-G. in Wien sind nun weitere Arbeiten in dieser Richtung ausgeführt worden, die schließlich zu dem als „Diphasol" bezeichneten Präparat geführt haben. Die Darstellung des Präparates erfolgt in zwei charakteristischen Stufen oder Phasen; daher die Bezeichnung Diphasol. Auch hier handelt es sich zunächst um sulfurierte Oxycarbonsäuren als Ausgangsmaterial. Diese in geeigneter Weise merkuriert ergeben nun zunächst typische kolloide Systeme, nämlich hochviscose Lösungen bzw. Gallerten. Herr Prof. Dr. *Klemenz* zeigt Ihnen derartige prachtvoll klare Gele, die etwa die Konsistenz von verdünnten Agar- oder Stärkegelen haben. Dies ist die erste Phase der Diphasol-Herstellung. Dieses Gel kann eingedampft werden; es löst sich hinterher unter Quellung wieder völlig zu einer klaren dickflüssigen, kolloiden Lösung auf.

Die zweite Phase besteht nun darin, daß man diese Gele nach einer Art Reinigung, bei der sie opak und grobkörnig werden, wieder verflüssigt. Es gelingt dies durch Zusatz bemerkenswert kleiner Mengen von physiologisch unschädlichen Salzen. Prof. *Klemenz* wird Ihnen diesen merkwürdigen Verflüssigungsprozeß vorführen. Sie sehen, wie die weißlichen Klumpen sich sehr schnell auflösen; es entsteht eine ganz klare, leichtbewegliche Flüssigkeit, das Diphasol.

Dieser Verflüssigungsvorgang ist nun darum sehr interessant, weil er an die sog. Peptisationserscheinungen in der Kolloidchemie erinnert. Ihnen allen ist bekannt, daß Globulin z. B. nicht in reinem Wasser löslich ist, wohl aber in Gegenwart kleiner Mengen von Salzen. Man könnte denken, hier einen analogen Fall von Peptisation vor sich zu haben. Die nähere Untersuchung aber zeigt, daß der Verflüssigungsvorgang der Diphasolgallerte nicht wesensgleich ist mit der Peptisation z. B. von Globulin durch Salze. Wenn Globulin sich in Gegenwart von Salzen verflüssigt, erhalten Sie eine typische kolloide Globulinsalzlösung, d. h. eine Lösung, die nicht diffundiert, nicht dialysiert, von einem Ultrafilter zerlegt wird, charakteristische Flockungserscheinungen zeigt usw. Wenn Sie die Diphasolgallerte mit Salzen verflüssigen, erhalten Sie aber keine kolloide, vielmehr eine sogenannte molekulardisperse, echte Lösung. Wir Kolloidchemiker nennen solche Übergänge von kolloiden Gebilden gleich in molekulare Zerteilungen Dissolutionen, zum Unterschied von den Peptisationen, bei denen aus einem Gel immer eine ebenfalls noch kolloide Lösung entsteht.

Das Gel geht nicht in ein Sol über, sondern sofort in eine Lösung, die leicht diffundierbar ist und dialysiert. Das Diphasol dringt z. B. in eine 3 proz. Gelatinegallerte so schnell ein, daß Sie schon in 1—2 Stunden das Fortschreiten deutlich feststellen können. Desgleichen geht das Diphasol schnell durch alle Arten von Membranen hindurch, ähnlich schnell wie Harnstoff oder Zucker. Das Diphasol passiert leicht die sog. Ultrafilter, die typische Kolloide bekanntlich zurückhalten. Auch ultramikroskopisch läßt sich das Diphasol nicht in einzelne Teilchen differenzieren, und vor allen Dingen ist seine Viskosität, trotzdem es 5% Quecksilber und mehr enthalten kann, nur wenig höher als die des reinen Wassers. Das Diphasol besitzt also, physikalisch-chemisch gesprochen, eine sehr große Beweglichkeit, und zwar auch in kolloiden Medien wie in Gallerten oder Membranen. Vielleicht ist dieser Punkt von Interesse für die Deutung seiner therapeutischen Wirkung.

Immerhin gibt es auch Möglichkeiten, die zeigen, daß die molekulare Diphasollösung unter Umständen wieder zurück in eine Gelform überführt werden kann. Geben wir zum Diphasol wiederum gewisse andere Salze, so entsteht wieder eine feste Gallerte. Ob solche Vorgänge im Plasma oder sonst im Organismus stattfinden, und damit eine gewisse Fixierung des Diphasols herbeiführen, darüber weiß ich heute noch nichts Endgültiges mitzuteilen.

Zusammenfassend möchte ich also vom physikalisch-chemischen Standpunkte aus das Diphasol folgendermaßen charakterisieren:

Das Diphasol ist eine molekulardisperse Lösung eines komplexen Quecksilbersalzes, die leicht diffundiert, dialysiert und ultrafiltriert, mit Serum übrigens nicht ausflockt.

Das Präparat durchläuft bei seiner Herstellung sehr charakteristische kolloide Phasen und kann ebenfalls unter gewissen Umständen wieder in kolloide Zustandsformen übergeführt werden.

91. Herr Kyrle-Wien: Malariabehandlung frischer Syphilis.

Die zum Teil glänzenden Resultate, welche von Psychiatern und Neurologen bei den syphilogenen Spätnervenerkrankungen, vor allem bei der Paralyse, mit der von *Wagner-Jauregg* inaugurierten Malariabehandlung erzielt werden, verdienen wohl vor allem die besondere Aufmerksamkeit des Syphilidologen. Gerade er ist es ja, der nicht nur recht häufig die *Initial*stadien dieser Erkrankung, sondern vor allem auch die *Vor*stadien derselben, die nur durch den pathologischen Liquor gekennzeichnet erscheinen, zu sehen bekommt und therapeutische Entscheidungen treffen muß. Ist nun das *Wagner*sche Verfahren in der Tat leistungsfähiger als die bis nun zur Verfügung stehenden Methoden und dabei nicht gefährlicher, so wird sich der Syphilidologe demselben nicht dauernd zu entziehen vermögen, wenn er auch zunächst vielleicht gewisses Bedenken dagegen haben mag, vielmehr trachten müssen, mit ihm bekannt zu werden und es für seine Zwecke allmählich zuzurichten. Es liegen ja für ihn die Dinge von vornherein nicht ganz so einfach wie für den Psychiater, der sich in den syphilogenen Spätnervenerkrankungen, vor allem der Paralyse, prognostisch absolut infausten Prozessen gegenübergestellt sieht, bei denen vielfach jede Therapie versagt, und der deshalb durchaus geneigt ist, neue Verfahren, auch wenn sie einschneidender erscheinen, aufzugreifen und in Anwendung zu bringen. Der Syphilidologe ist diesbezüglich aus mannigfachen Umständen gehemmter — schließlich ergeben sich aber für ihn doch auch Situationen genug, wo er genau so denken und schließen muß wie der Psychiater. Das sind vor allem die älteren Syphilisfälle mit positivem Liquor, von denen aus der Erfahrung bekannt ist, daß sie weder die Neigung haben, spontan zur Norm zurückzukehren, noch durch therapeutische Maßnahmen dorthin gebracht werden können, und die deshalb, zum großen Teil wenigstens, als Kandidaten für spätere Nervenerkrankungen angesehen werden müssen. Für diese Fälle erhebt sich eigentlich ganz von selbst die Frage: kann man bei ihnen mit dem *Wagner-Jauregg*schen Verfahren nicht sehr Ersprießliches leisten, besseres als mit den bis nun zur Verfügung stehenden Methoden, etwa vorbeugend wirken, was durch entsprechende Beeinflussung des Liquors

zum Ausdruck gelangt? Zu erwarten ist dies eigentlich von vornherein; denn wenn bei Fällen ausgebildeter Paralyse, wo also die Gewebsschädigung höchste Werte erreicht hat, Beeinflussungen erzielt werden, so wird dies wahrscheinlich in einem früheren Stadium, wo die Läsionen noch nicht so weit gediehen sind, um so eher zu erreichen sein. Und hier schließt sich von selber die Vorstellung an, daß die Chance um so größer sein wird, je jünger der Fall ist; mit anderen Worten, es drängt sich die Frage auf, ob uns nicht schon in Fällen der *Sekundärperiode* und *Frühlatenz* mit hartnäckigem Liquor das Verfahren gute Dienste zu leisten vermag im Sinne einer sicheren, ja vielleicht rascheren Sanierung der Meningitis, als wir sie sonst zu erzielen vermögen.

Diese und ähnliche Gedanken, sowie der Umstand, daß wir uns seit Jahren mit dem Problem der unspezifischen Syphilisbehandlung eingehend beschäftigen und in dem *Wagner-Jauregg*schen Verfahren dieses Prinzip gewissermaßen als in der höchsten Form zur Auswirkung gebracht erkennen mußten, stellen die Grundlage dafür dar, daß wir die Malariabehandlung der Syphilis an dem Material der *Finger*schen Klinik in Angriff genommen haben. Es versteht sich nun von selbst, daß ich in dem Rahmen dieses Vortrages keinen detaillierten Bericht darüber bringen kann, was wir hierbei alles gesehen und gelernt haben, daß ich auch nicht über völlig abgeschlossene Erfahrungen zu berichten in der Lage bin, da die Zahl der Fälle doch noch zu klein und ihre Beobachtungszeit zu kurz ist, sondern daß ich Sie gewissermaßen nur in Umrissen mit der Methode und ihren Ergebnissen bekanntmachen kann.

Die Zahl der bis nun von uns mit Malaria behandelten Fälle beläuft sich auf rund 100, und zwar verteilen sich dieselben etwa zur Hälfte auf ältere und alte Syphilis mit positivem Liquor, von denen eine Reihe bereits mehr oder weniger weit vorgeschrittene Nervenläsionen dargeboten hat, und zur anderen Hälfte auf frische, sekundäre oder frühlatente Lues mit in der Überzahl positivem Liquor. Unser Vorgehen war in der Hauptsache so eingerichtet, daß die Kranken zunächst spezifisch behandelt wurden, also beispielsweise mit 4—6 g Neosalvarsan, und daß wir unmittelbar daran die Malariakur schlossen. Letztere setzten wir mittels Blutimpfung von Malariakranken in Szene. Das Ausgangsmaterial verdanken wir der Klinik *Wagner-Jauregg* — einen Tertianastamm, der dortselbst schon viele Menschenpassagen durchlaufen hat. Wir übertragen in der Regel 5 ccm Blut intravenös — ausnahmsweise subcutan — aus der Armvene eines Kranken gewonnen, der sich entweder gerade auf der Höhe eines Anfalls befindet oder im fieberfreien Intervall zwischen 2 Ausbrüchen. Durchschnittlich kommt es am 6. bis 7. Tag nach der Inokulation zum ersten typischen Anfall. Gelegentlich allerdings stellt sich unmittelbar an die Ein-

spritzung eine oft durch mehrere Tage anhaltende Kontinua zwischen 39—40° ein, die erst nach und nach in die sich regelmäßig wiederholenden Anfälle ausklingt. Der Typus der Anfälle ist unregelmäßig sowohl hinsichtlich der Dauer derselben als auch ihres Auftretens. Wir sahen bei unserem Stamme neben tertianem in der Überzahl quotidianen Typus, gelegentlich wechselt das Bild im Verlauf der Anfälle bei ein und demselben Kranken. Temperaturanstiege über 41°, durch mehrere Stunden anhaltend, sind keine Seltenheit, desgleichen intensive Schweißausbrüche während des Anfalls. In der Regel ließen wir 10 Anfälle abrollen, dann kupierten wir den Prozeß entweder zunächst durch Salvarsan, an das sich interne Chininmedikation anschloß, oder durch intravenöse Chinintherapie. Auf jedem dieser Wege gelingt es leicht und sicher, die Erkrankung zum Erlöschen zu bringen, und wir kennen keine Rezidive, wo Chinin entsprechend reichlich — bis 10 g innerhalb 14 Tagen — gegeben wurde.

Der Eindruck, den man bei Beobachtung dieser Patienten während des Ablaufes der Anfälle gewinnt, ist zweifellos der, daß sie eine schwere Krankheit durchmachen, und das Verfahren muß deshalb als recht einschneidend bezeichnet werden. Die Kranken fühlen sich während ihrer Anfälle in der Überzahl sehr unwohl, erbrechen häufig und verlieren auch in der Zwischenzeit gar nicht selten jede Eßlust. Besonders bei Frauen haben wir dies beobachtet; meist besteht starkes Durstgefühl. Das Körpergewicht ist am Ende der Kur oft beträchtlich reduziert. Aber die Kranken erholen sich nachher erstaunlich rasch und blühen förmlich auf. Gewichtszunahmen um mehrere Kilogramm gegenüber dem Gewicht vor Beginn der Kur sind das Gewöhnliche. Wir haben bei unsern 100 Kranken weder während noch nach der Kur irgendwelche Zwischenfälle gesehen, die einer dauernden Schädigung gleichgekommen wären und das scheint uns der Hauptpunkt zu sein. Das Verfahren ist nicht so gefährlich, wie es auf dem ersten Blick aussehen mag, gewiß nicht gefährlicher als alle andern Methoden, die für die Liquorsanierung in Betracht kommen, beispielsweise die endolumbale Behandlung. Eine entsprechende Auswahl des Materials, vor allem das Alter der Kranken und den Zustand ihres Herzens betreffend, ist natürlich geboten.

Was nun die Erfolge anlangt, so müssen wir zusammenfassend sagen, daß wir geradezu Überraschendes zu sehen bekamen. Es sind uns bisher noch bei keiner der mannigfachen Behandlungsmethoden, die wir im Laufe der letzten 6 Jahre hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf pathologischen Liquor ausgeprobt haben, so gleichmäßig gute und sichere Ergebnisse begegnet als bei diesem Verfahren. Das gilt sowohl für die alte als auch die frische Syphilis. Von ersterer haben wir eine Reihe von Fällen zu beobachten Gelegenheit gehabt, die uns wegen ihres auch durch noch

so energische Therapie unbeeinflußbaren Liquors bekannt waren und die nach der Malariakur auffällige Remissionen, ja völliges Abklingen des Liquors darboten. Von den frischeren Luesfällen, die wir zu dieser Therapie eingestellt haben, zeigten alle prompte Beeinflussung des Liquors, zum Teil sogar ohne daß die vorangegangene spezifische Behandlung sehr intensiv gewesen wäre. Mehrfach sahen wir, daß der Liquor erst 2—3 Monate nach Schluß der Kur zu normalen Werten absank, desgleichen, daß die *Wassermann*-Reaktion im Blute erst nach und nach negativ wurde. Ich kann auf weitere Einzelheiten nicht mehr eingehen und will nur noch zusammenfassend resumieren: Die Malariabehandlung scheint nach allem, was wir bisher gesehen haben, die Aufmerksamkeit des Syphilidologen in hohem Maße zu verdienen; ungeahnte Kräfte scheinen hier verborgen zu liegen; sie aufzudecken und nutzbar zu machen bleibt weiterer Forschung vorbehalten. Hauptzweck meiner Mitteilung war, Sie für diese Methode zu interessieren, von der wir auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen mancherlei Fortschritte in der Syphilisbehandlung erwarten dürfen.

Diskussion.

Herr **Delbanco**-Hamburg. Möchte wissen, ob irgendein Paralysefall in Hamburg oder Berlin oder Wien durch Malariaimpfung vollständig geheilt ist über die zugegebenen großen Remissionen hinweg. Eine Impfung sekundärer Lues mit Malaria bedeutet ein Experiment, das, wenn es über die Universitätsinstitute hinaus von dem Praktiker angewandt wird, geeignet ist, die schwankende und schnell wechselnde Syphilistherapie in der Öffentlichkeit noch mehr zu diskreditieren. Man bedenke, was es heißt, einen frischen Syphilisfall noch malariakrank zu machen. Ganz anders stellt sich die Sachlage, wenn, was *Delbanco* wohl überhört hat, die Syphilis als solche durch eine einmalige Malariaimpfung endgültig geheilt wird. Dazu ist die *Kyrle*sche Beobachtungszeit allerdings noch zu kurz.

---

92. Herr **Habermann**-Köln: **Über beginnende Argyrie der Haut nach intensiver Behandlung mit Silbersalvarsan** (Mit Demonstration).

Bei einem Paralytiker, der seit 4 Jahren mit hohen Dosen Silbersalvarsan behandelt wurde, zeigte sich längere Zeit nach der 3. Kur (20 g Silbersalvarsan innerhalb 2 Jahren) eine Hautverfärbung, die den Verdacht der Argyrie erweckte. Mit Rücksicht auf die eingetretene ausgesprochene Besserung des Leidens wurde trotz des Verdachtes erneut Silbersalvarsan gegeben, so daß der Kranke nunmehr insgesamt 22,5 g Silbersalvarsan und 12,5 g Neosilbersalvarsan erhalten hatte. Inzwischen ist die Argyrie unverkennbar geworden. Es besteht jetzt eine leicht grauviolette bis bronzeartige Verfärbung der Haut der unbedeckten Körperteile. Die Schleimhäute sind livide, die Skleren leicht

rauchgrau gefärbt. Ferner besteht ein scharf abgesetzter grauvioletter Saum des Zahnfleisches. Histologisch waren zunächst nur ganz minimale Silberablagerungen in den bindegewebigen Grenzmembranen der Talg- und Schweißdrüsen sowie der unteren Abschnitte der Follikel nachzuweisen. Aber die Darstellung ließ sich sehr verbessern durch Untersuchung im Dunkelfeld bei geeigneter Kontrastfärbung (polychromes Methylenblau) und Einschaltung einer Mattscheibe (Leuchtbildmethode von *E. Hoffmann*). Dabei leuchteten die Grenzmembranen in bläulichem Silberglanz auf ebenso wie die Hautmuskelbündel und ein Teil der elastischen Fasern der Subpapillarschicht, während die gröberen Körnchen einen mehr goldenen Farbenton zeigten. Bei frischer Lues ist nach den dabei üblichen viel geringeren Dosen, wie auch die bisherigen ausgedehnten Erfahrungen lehren, eine Argyrie nicht zu befürchten. Bei Paralyse andererseits würde diese geringe, rein kosmetische Störung bei gutem klinischen Erfolg nicht als Kontraindikation zu betrachten sein. (Ausführliche Mitteilung erfolgt in der dermatologischen Zeitschrift.)

Diskussion.

Herr **E. Hoffmann**-Bonn macht auf die Brauchbarkeit des Leuchtbildverfahrens für das Aufsuchen spärlicher Krankheitskeime nochmals aufmerksam und weist auf die schönen Präparate hin, die in der mikroskopischen Ausstellung auch von Gonokokken gezeigt werden. Die Firma *Reichert*-Wien hat eine neue Helldunkelfeld-Immersion ausgestellt, die die abwechselnde Betrachtung eines gefärbten Präparates in Hell- und Dunkelfeldbeleuchtung gestatten und erleichtern soll.

---

93. Herr **Bruhns** und Herr **Dittrich**-Charlottenburg: **Zur Frage des Übertritts des Arsens aus dem Blut in das Zentralnervensystem.**

Weichbrodt hatte vor ca. 2 Jahren Untersuchungen mitgeteilt, nach denen 1 Stunde nach intravenöser Salvarsaninjektion im Blut und Liquor in den gleichen Flüssigkeitsmengen annähernd gleiche Mengen von Arsen enthalten wären. Er schließt daraus, daß die intraspinale Behandlungsmethode der Lues überflüssig sei, da man die gleichen Mengen von Arsen auch durch intravenöse Einspritzung in den Liquor bringen könne. Andere, namentlich ausländische Autoren, sind zu abweichenden Ergebnissen gekommen. Wir haben, da diese Frage von grundlegender Wichtigkeit für die Bewertung der intraspinalen Therapie ist, diese Untersuchungen von neuem aufgenommen und 50 Liquores von Kranken, die nur Salvarsan intravenös erhalten hatten, auf Arsen geprüft. Die Arsenuntersuchungen erfolgten nach der *Marsh*schen Methode im Berliner Pharmakologischen Universitätsinstitut unter Leitung des Prof. *Joachimoglu*. Den Patienten wurden die gewöhnlich

üblichen Dosen von Neosalvarsan gegeben, die Liquorabnahme erfolgte meist nach einer verabreichten Gesamtmenge von 2—3 g, manchmal etwas weniger, $1^1/_2$ Stunde nach der letzten Darreichung von 0,45 oder 0,6 g Neosalvarsan. Von 25 in gewöhnlicher Weise behandelten Fällen ließ sich nur in 3 Arsen im Liquor nachweisen (in Mengen von 0,02, 0,05 und 0,1 mg in je 5 ccm Liquor). Bei der zweiten Serie von 25 Fällen wurde eine Modifikation in der Weise vorgenommen, daß in Anlehnung an die Methode der amerikanischen Autoren *Corbus*, *O'Connor*, *Lincoln* und *Gardener* zuerst hypertonische 10 proz. Kochsalzlösung in die Vene eingespritzt wurde (100—130 ccm), nach 6 Stunden dann Neosalvarsan intravenös gegeben und nach $1^1/_2$ Stunden lumbalpunktiert wurde. Die Kochsalzlösung zieht die Körperflüssigkeit, auch aus dem Zentralnervensystem in das Blut an, nach ca. 6 Stunden erfolgt vermehrter Flüssigkeitsrückstrom, der evtl. aus dem nun mit Salvarsan beladenen Blut dieses oder seine Produkte auch vermehrt in den Liquor führt. In 25 Liquores von so behandelten Patienten war aber gar kein As aufzufinden. Wenn hier auch vielleicht eine zufällige Häufung negativer Ergebnisse vorlag, muß man jedenfalls festhalten, daß bei intravenöser Salvarsanbehandlung im allgemeinen Arsen in den Liquor nicht nennenswert überzugehen pflegt.

Es liegen bisher nur sehr wenige Beobachtungen (*Weichbrodt*) darüber vor, inwieweit das Gewebe des *menschlichen* Gehirns Arsen aus intravenöser Salvarsanlösung aufnehmen kann. Wir hatten Gelegenheit, dies in drei ad exitum gekommenen Fällen zu prüfen. In allen drei Fällen enthielt das Gehirn kleine Mengen von Arsen. Ob letzteres aber in den Gefäßen, im Nervengewebe oder in der Stützsubstanz vorwiegend abgelagert ist, geht aus diesen chemischen Untersuchungen natürlich nicht hervor. Ob die in manchen Fällen zweifellose klinische Wirkung der intraspinalen Therapie auf der spezifischen Wirkung des in den Wirbelkanal eingeführten Salvarsans beruht, bleibt noch unklar, sicher läßt sich aber in der überwiegenden Zahl der Fälle das Arsen nicht durch intravenöse Einspritzung in den Liquor überführen. (Ausführliche Mitteilung Dtsch. med. Woch. 1923, Nr. 33).

---

94. Herr **Josef Schumacher**-Berlin: **Worauf beruht die spezifisch spirillocide Wirkung des Salvarsans?**

Sowohl die Nucleine als auch die basischen Eiweißkörper der *toten* Zelle vermögen die Salvarsanpräparate zu binden. Es erfolgt weder eine Fixierung des Salvarsans durch einen Orthoaminophenoloceptor noch durch einen Arsenoceptor bei der toten Zelle, sondern das ganze Molekül wird in toto gebunden. Chemisch entstehen additionelle Salze.

Die hohe Reduktionskraft verdankt das Salvarsan je einer Hydroxyl- und Aminogruppe, die diese Fähigkeit auch noch *nach* der Bindung des Moleküls an die Zelle besitzen.

Die *lebende* Zelle bindet kein Salvarsan, wohl aber dessen *Oxydationsprodukte*, die in vivo aus ersterem erst allmählich in statu nascendi entstehen.

Die Spirochaeta pallida ist ein nucleinsäurefreier und damit ein sehr *sauerstoffarmer* Parasit, während die Körperzelle als sehr sauerstoffreich zu gelten hat, da sie primäre Sauerstofforte im Sinne *Unnas* enthält. Die pharmakologische Wirkung des Arsenikalien kommt nun dadurch zustande, daß das Arsen hemmend auf Oxydationen und oxydative Synthesen einwirkt und bei einer gewissen Konzentration im Blut die sauerstoffarmen Spirochäten dieser Wirkung bereits zu einer Zeit erliegen, wenn die sauerstoffreicheren Körperzellen noch lange nicht im gleichen Maße dadurch geschädigt worden sind. Diese Verschiedenheit im chemischen Aufbau zwischen Körper- und Spirochätenzellen bedingt die spezifische Wirkung des Arsens. Sie resultiert demnach nicht aus einer verschiedenen chemischen Affinität, sondern ist pharmakologischer Natur. Folgerichtiger sprechen wir daher von einer starken *Spirillotoxizität* und von einer geringeren *Organotoxizität* des Salvarsans. Die stärkste Wirkung unter den Arsenikalien besitzen daher diejenigen Präparate, die außerdem stark *reduzierend* wirken, weil dadurch die erwähnten Unterschiede in günstigstem Sinne weiterhin ausgenutzt werden. Aus diesem Grund haben das Aminophenolarsenoxyd und das Salvarsan den günstigsten therapeutischen Index $^1/_{20}$ und $^1/_{50}$.

Die geringere Giftigkeit des Salvarsans gegenüber dem Aminophenolarsenoxyd beruht darauf, daß es *Ehrlich* durch Schaffung des Chromophors As = As meisterhaft gelungen ist, dem Salvarsan den *stürmisch toxischen Effekt* zu nehmen, der seinen stark spirillocid wirkenden Umwandlungsprodukten, den Arsenoxyden, zukommt, da diese aus dem Salvarsan infolge dessen chemischer Konstitution erst langsam in statu nascendi im Körper entstehen können.

Am wirksamsten sind arsenhaltige Körper mit vorwiegend *basischer* Natur, die fast ausschließlich durch solche mit III-wertigem Arsen repräsentiert werden, während Präparate, die mehr sauren Charakter zeigen, dystherapeutisch wirken. Dahin gehören fast alle Arsenikalien mit V-wertigem Arsen.

Dementsprechend sind die Anforderungen, die wir bis jetzt an ein chemotherapeutisch wirkendes Antisyphiliticum zu stellen haben, die folgenden. Das Mittel muß imstande sein, als solches oder besser noch eines seiner langsam in vivo entstehenden Umwandlungsprodukte mit der lebenden Zelle in chemische Reaktion treten zu können, es muß auf oxydative Synthesen hemmend einzuwirken vermögen und zur Er-

langung einer möglichst optimalen Wirkung starke Reduktionskraft besitzen. Es muß ferner ein Körper vorwiegend basischer Natur sein, möglichst frei von sauren Gruppen (keine carboxylierten und sulfurierten Derivate), aus den oben erörterten Gründen. Antimon- und Vanadiumpräparate, die diesen Anforderungen chemisch entsprechen, dürften u. a. ebenfalls eine gute therapeutische Wirkung besitzen, wie das ja bereits zum Teil die empirisch gewonnenen Ergebnisse des Tierversuches bewiesen haben. Weitere Präparate, die diesen Anforderungen entsprechen und daher eine gute therapeutische Beeinflußung erwarten lassen, sollen hergestellt und tierexperimentell geprüft werden. (Erscheint ausführlich an anderer Stelle.)

Diskussion.

Herr **Lennhoff**-Magdeburg glaubt, daß seine früheren Untersuchungen (Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1913 und Zeitschr. f. Chemotherapie 1914) sich sehr wohl mit den Anschauungen von Herrn *Schuhmacher* vereinigen lassen. *Lennhoff* hatte die reduzierende Fähigkeit des Salvarsans zur Darstellung der Spirochäten benutzt. Spritzt man einem Kaninchen mit P. A. Salvarsan intravenös ein und macht kurze Zeit nach der Einspritzung Ausstriche von dem P. A., so lassen sich die Spirochäten allein durch die Anwendung von Reduktionsindicatoren darstellen. Das beweist nach *Lennhoff* erstens, daß das Salvarsan spirillotrop ist, und zweitens, daß es nach der Bindung an die Spirochäten noch reduzierende Eigenschaften hat.

---

95. Herr **J. K. Mayr**-München: **Die Salvarsanausscheidung im Urin bei Mischspritzen.**

Unsere Reaktionen auf den Salvarsannachweis gehen nur bis zu einer gewissen Empfindlichkeitsgrenze, die bei der Reaktion von *Abelin* etwa 1 : 150 000 beträgt. Nach dieser Reaktion beginnt die Ausscheidung des Salvarsans im Urin 10—15 Minuten nach der Injektion und ist nach 5—7 Stunden im Durchschnitt beendet. Da aber nach den Untersuchungen von *Boecker* noch 48 Stunden nach der Einspritzung Salvarsan im Blute kreisen kann, so wird sich auch die Ausscheidung auf eine wesentlich längere Zeit, als zunächst angegeben, verteilen, ganz abgesehen davon, wie lange der Körper das Arsen zurückbehalten kann. Hier kann es sich ja bekanntlich um Monate handeln. Die Ausscheidung, gemessen an der Farbintensität bei der *Abelin*schen Reaktion, ist nun Schwankungen unterworfen, die mit einer gewissen Regelmäßigkeit auftreten können. Während der Beginn der Ausscheidung in keinem Verhältnis zur Höhe der Dosierung steht, desgleichen auch die stärkste Rotfärbung, die die größte Menge des im Urin befindlichen Salvarsans angibt, ohne Rücksicht auf die Höhe der Salvarsanmenge verläuft, wird bei einem Ansteigen der Dosierung eine Verzögerung der Aus-

scheidung auftreten, die bis 8 und 9 Stunden gehen kann. Also Vergleiche über die Dauer der Ausscheidung müssen immer bei gleichgroßen Salvarsanmengen vorgenommen werden. Wir sehen ferner, daß bereits gringfügige Unstimmigkeiten im Körper wie Unwohlsein, Kopfschmerzen, Angina usw. ohne jedes Fieber gar nicht selten bereits zu einer Verzögerung in der Ausscheidung führen. Daß Nierenschädigungen im gleichen Sinne wirken, ist selbstverständlich. Die Verzögerung der Ausscheidung bei höherer Dosierung dürfte wohl in dem Sinne aufzufassen sein, daß in einer bestimmten Harnmenge nur ein gewisses Maß von Salvarsan vorhanden sein kann.

Die Arsenausscheidung ist durch gleichzeitige Gaben von Quecksilber verzögert. Über die Salvarsanausscheidung bei gleichzeitiger Hg-Therapie liegen Untersuchungen noch nicht vor. Wir versuchten diese Frage von zwei Seiten her zu lösen. In dem einen wurden Salvarsan und Quecksilber in der Mischspritze intravenös gegeben, in dem anderen Falle wurden die Injektionen getrennt, intravenös bzw. intramuskulär zu gleicher Zeit ausgeführt. Es war uns vor allem darum zu tun, die Möglichkeiten, die bei einer kombinierten Kur darin liegen, daß das zuerst gegebene Quecksilber zu einer, wenn auch klinisch noch nicht in Erscheinung getretenen Nierenschädigung und damit zu einer Verzögerung in der Ausscheidungsdauer geführt hat, auszuschalten, um gewissermaßen die reine Wirkung des Hg zu beobachten. Unsere Untersuchungen erstreckten sich auf die Quecksilberverbindungen Sublimat (1%), Oxycyanit (1%), Novasurol, Mesinurol (einer von *Bayer* hergestellten, nicht im Handel befindlichen Verbindung). In fast allen diesen Fällen war eine deutliche Verzögerung in der Ausscheidung zu beobachten. Diese war besonders dann eklatant, wenn kleine Salvarsandosen gegeben wurden. Während z. B. bei 0,15 Neo schon nach durchschnittlich 3 Stunden der Nachweis negativ ausfällt, sieht man bei der Mischspritze noch nach 6 Stunden deutliche Rotfärbung. Bei den höheren Dosen wird der Unterschied in der Dauer der Ausscheidung wesentlich undeutlicher, dagegen sieht man hier, daß die Intensität der Reaktion über mehrere Stunden in einem höheren Maße erhalten bleibt. Es handelt sich bei diesen Fällen selbstverständlich nur um solche, bei denen weder Salvarsan noch Quecksilber vorher gegeben war. Es bestand nun zunächst die Möglichkeit, daß das Quecksilber-Salvarsan-Gemisch, dessen Zusammensetzung wir ja noch nicht kennen, *an sich* später als reines Salvarsan zur Ausscheidung gelangt, ohne daß dabei das Quecksilber die Ursache dazu abgibt. Unsere Untersuchungen über die Ausscheidung bei der obenerwähnten, zwar gleichzeitigen, aber nicht gemischten Salvarsan-Hg-Darreichung ergaben jedoch das gleiche Bild einer Verzögerung, die sich ungefähr in den gleichen Grenzen wie bei den Mischspritzen hält. Diese Verzögerung ist demnach durch die An-

wesenheit des Quecksilbers verursacht. Wodurch ist sie zu erklären? Ein Zusammenhang mit dem Hg-Gehalt der einzelnen Verbindungen besteht nicht. Der Grund zur Verzögerung dürfte wohl in der naheliegendsten Weise darin gesucht werden, daß durch die gleichzeitige Ausscheidung des Quecksilbers eine Überlastung der Niere eintritt, die sich erst allmählich wieder ausgleicht. Inwieweit auch die Quecksilberausscheidung bei diesen Mischspritzen eine Änderung erfährt, wird Herr *Hofstadt* berichten. Sind nun theoretisch von diesen Verzögerungen der Salvarsanausscheidung Schädigungen für den Organismus zu erwarten, oder bedeuten sie einen Vorteil, oder erweisen sie sich als irrelevant? Die Praxis hat, wenn wir aus den vielen Veröffentlichungen und auch eigenen Erfahrungen einen Schluß ziehen wollen, weder eine größere Schädlichkeit, noch auch einen *therapeutischen* Vorteil aus der Mischspritzenbehandlung ergeben. Die ganze Verzögerung scheint uns nur im Hinblick auf die Größe der einzelnen Salvarsanmengen vorhanden zu sein, die in den Stunden nach der Injektion zur Ausscheidung gelangen. Die ganze Salvarsanmenge wird dagegen in der gleichen Zeit ausgeschieden wie bei der reinen Salvarsaneinspritzung. Während bei letzterer die Hauptmenge des Salvarsans sehr rasch ausgeschieden wird und somit die Reaktion in ihrer Intensität schnell wieder absinkt, verteilt sich bei der einzeitig kombinierten Kur die Salvarsanmenge auf eine größere Anzahl von Harnen. Da nun bei geringerer Ausscheidung am Anfang mehr Salvarsan für spätere Miktionen zur Verfügung steht, so wird auch bei diesen Untersuchungen, bei denen sonst wohl noch Salvarsan vorhanden, aber durch die geringe Menge für die *Abelin*sche Reaktion unnachweisbar wird, noch Salvarsan nachzuweisen sein. Diese durch die Anwesenheit des Quecksilbers bedingte Verzögerung in der Ausscheidung des Salvarsans ist demnach allem Anschein nach nur eine bedingte, indem sich nur die auf die Zeiteinheit treffenden Mengen verändern, die ganze Salvarsanmenge aber in der üblichen Zeit zur Ausscheidung gelangt. Mit dieser Wahrscheinlichkeit ergeben sich die oben angedeutenden Fragen als wesenlos, indem die Verschiebungen in der Salvarsanausscheidung wohl kaum eine irgendwie bedeutungsvolle Rolle im Organismus zu spielen imstande sein werden.

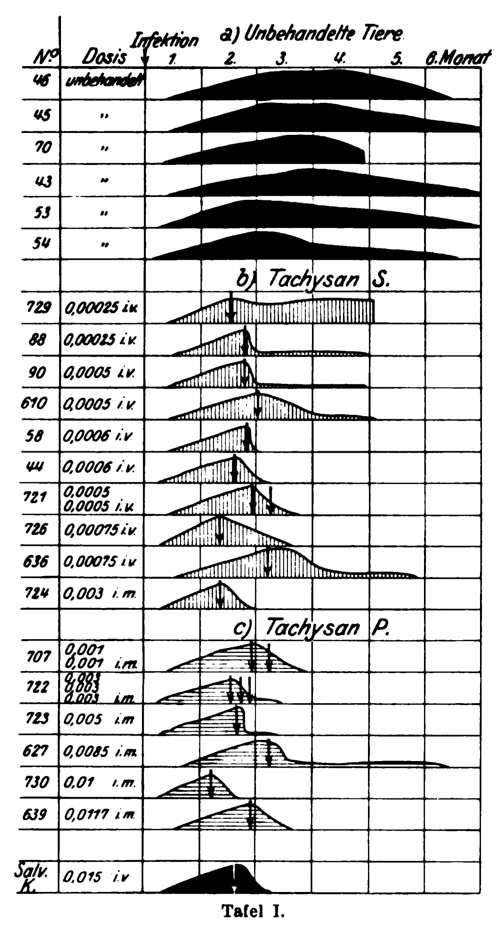
---

96. Herr **Stühmer**-Freiburg: **Die Verwendung quecksilberhaltiger Farbstoffverbindungen in der Therapie der Syphilis.**

Auf die Geschichte der experimentellen Erforschung von Hg-Verbindungen näher einzugehen, verbietet der knappe Raum. Ich muß die Untersuchungen von *Kolle, Rothermund* und *Dale*, von *Rothermund, Dale* und *Peschnik* an Hühnern, die ersten Versuche von *Metschnikow*

und *Roux* und die großen Reihen von *Neisser* an Affen, von *Tomaszewsky*, von *Uhlenhuth* und *Weidanz*, ferner von Franz *Blumenthal Mulzer* und *Bleyer* und schließlich die letzten Versuche von *Kolle* und *Plaut* und *Mulzer* als bekannt voraussetzen.

Alle Untersucher, welche an Syphiliskaninchen arbeiteten, stimmen darin überein, daß die Beurteilung eines Heileinflusses des Quecksilbers hierbei durchaus nicht immer eindeutig möglich, daß überhaupt die Beeinflussung der Syphilis des Kaninchens mit Hg nur außerordentlich schwer möglich ist. Die Schwierigkeiten der Beobachtungen habe ich durch graphische Darstellung des Verlaufes (Tafel 3) zu überwinden gesucht, indem ich den normalen Verlauf des mir von Herrn Geheimrat *Kolle* in dankenswertester Weise zur Verfügung gestellten Truffistammes an einer ganzen Reihe von Tieren beobachtete und kurvenmäßig aufzeichnete.



Tafel I.

Normalverlauf: Etwa 14 Tage nach subscrotaler Impfung beginnende Schankerbildung, deren Höhe gegen Ende des 2. Monats oder anfangs des 3. erreicht wird, dann etwa einen Monat lang Verweilen auf der Höhe und schließlich ganz langsam bis zum 6. und 7. Monat Rückbildung und Spontanheilung.

Als Typus einer Heilung daneben die Salvarsanheilung (nach *Ehrlich*): auf der Höhe der Entwicklung Injektion, sofort Beginn der Involution und Heilung in 8 Tagen.

Der Begriff Heilung wird von mir nur im Sinne der Rückbildung sämtlicher klinischen Merkmale der Erkrankung gebraucht. Sowohl bei den Hg-Präparaten, wie auch bei der sogenannten Salvarsanheilung sind nach den Untersuchungen von amerikanischer

Seite[1]) starke Zweifel berechtigt, ob es sich wirklich um Heilung der Syphiliserkrankung handelt. Bei salvarsangeheilten Tieren wurden noch $4^1/_2$ Jahre nach der Heilung in den Drüsen virulente Spirochäten nachgewiesen. Noch viel mehr sind solche Beobachtungen bei sogenannten Hg-Heilungen zu erwarten.

Gegenstand der Untersuchungen waren Hg-Präparate, deren Herstellung schon 1912 und 1913 von meinem damaligen Chef Prof. *Schreiber* an der Inneren Abteilung der Krankenanstalten Magdeburg-Sudenburg in Gemeinschaft mit Prof. *Klages* erfolgte. Es handelt sich um Hg-Farbstoff-Verbindungen, bei welchen nach der *Wassermann*schen Vorstellung der Farbstoffcharakter dazu dienen sollte, das Hg an den Ort der Wirkung leichter heranzubringen. Aus der großen Zahl der seiner Zeit von *Hahn* und *Kostenbader*[2]) an Hühnerspirillose erprobten Verbindungen wählte ich ein Fluorescin-Hg („Tachysan S“) aus, welches bei Hühnerspirillose den sehr günstigen chemotherapeutischen Index von 1 : 100 aufwies.

Ich teilte die Bedenken, welche von Franz *Blumenthal* u. a. gegen die Hühnerspirillose als Testmaterial vorgebracht wurden und hielt eine eingehende Erprobung am Syphiliskaninchen für notwendig.

Das von der Fabrik *Fahlberg, List & Co.* als Tachysan S bezeichnete Fluorescin-Hg-Präparat, über dessen chemische Natur *Hahn* und *Kostenbader* eingehende Mitteilungen machten, ist ein rotes, in Wasser leicht lösliches Pulver, von etwa 50% Hg-Gehalt. Die Substanz hat früher von *Pauly* und *Traumann* für Färbereizwecke Verwendung gefunden und wurde von *Titze* und *Wedemann* pharmakologisch bei Desinfektionsversuchen am Kaninchendarm untersucht. Bei der Bekämpfung der Syphilis haben in allerletzter Zeit die Amerikaner (*Withe*)[3]) mit Hg-Derivaten der Phthaleine gearbeitet und es scheint sich nach einem Bericht bei einem gut wirksamen Präparat mit dem Namen Flumarin, welches gute therapeutische Wirkung bei Tier und Mensch aufweist, um eine Substanz zu handeln, welche mit unserem Tachysan S nicht identisch, ihm aber sehr nahe verwandt ist.

Toxizität:

Therapeutische Wirkung: Das Präparat wurde zunächst experimentell an einer großen Zahl von Tieren erprobt, von welchen auf Tafel 3 eine Anzahl graphisch zusammengestellt wurde.

Die Tafel zeigt zunächst 6 unbehandelte Tiere, welche im wesentlichen übereinstimmend den oben skizzierten Verlauf nehmen. Intravenös ergibt sich schon bei Dosen von 0,00025 Hg pro kg eine deutliche

[1]) *Pearce* und *Brown*, Journ. of exper. Med. **35**, Nr. 1.

[2]) Zeitschr. f. Chemotherapie Orig. **2**, 71.

[3]) Journ. Amer. Chem. Soc. **42**, 1920. Ref. Chem. Zentralbl. **1**, 358. 1921.

Tafel II. ***Tachysan S* intramuskulär.**

No.	Dos. pro kg	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
286	0,00125	⊙ 2130	∅ 1980	∅ 1900	⊗ 1800	• 1770										Seuche
224	0,0025	⊙ 2600	⊙ 2570	⊙ 2600	⊙ 2650	⊙ 2700	⊙ 2560	⊙ 2650	⊙ 2400	⊙ 2370	⊙ 2450	⊙ 2510	⊙ 2600	⊙ 2570	⊙ 2580	lebt
107	0,005	⊙ 2360	⊙ 2300	⊙ 2480	⊙ 2470	⊙ 2460	⊙ 2420	⊙ 2300	⊙ 2100	⊙ 2300	⊙ 2400	⊙ 2390	⊙ 2370	⊙ 2410	⊙ 2500	"
424	0,01	⊙ 2560	⊙ 2440	∅ 2280	• 2230											Hg.-Darm

***Tachysan S* intravenös.**

No.	Dos. pro kg.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
192	0,000125	⊙ 2630	⊙ 2570	⊙ 2620	⊙ 2700	⊙ 2750	⊙ 2680	⊙ 2700	⊙ 2650	⊙ 2550	⊙ 2650	⊙ 2700	⊙ 2650	⊙ 2720	⊙ 2800	lebt
155	0,00025	⊙ 2730	⊙ 2680	⊙ 2720	⊙ 2750	⊙ 2830	⊙ 2750	⊙ 2670	⊙ 2500	⊙ 2400	⊙ 2550	⊙ 2640	⊙ 2700	⊙ 2780	⊙ 2760	"
42	0,0005	⊙ 2740	⊙ 2650	⊙ 2660	⊙ 2800	⊙ 2900	⊙ 2870	⊙ 2700	⊙ 2500	⊙ 2600	⊙ 2750	⊙ 2730	⊙ 2810	⊙ 2810	⊙ 2790	"
316	0,001	⊙ 3320	⊙ 3180	⊙ 3130	⊙ 2900	∅ 2700	⊗ 2550	• 2430								ohne Bef.
187	0,001	⊙ 2040	⊙ 2140	⊙ 2100	⊙ 2100	⊙ 2060	⊙ 2060	⊙ 1980	⊙ 1950	⊙ 2020	⊙ 2040	⊙ 2060	⊙ 2121	⊙ 2100	⊙ 2140	lebt
59	0,002	○ 1980	⊙ 1990	⊙ 1980	⊙ 1850	∅ 1870	∅ 1840	⊙ 1890	⊙ 1910	⊙ 1900	⊙ 1920	⊙ 1980	⊙ 2000	⊙ 2060	⊙ 2050	"
116	0,002	⊙ 2130	⊙ 2000	⊙ 2000	⊙ 1950	⊙ 1930	⊙ 1900	∅ 1850	∅ 1850	⊗ 1850	∅ 2000	⊙ 2100	⊙ 2150	⊙ 2220	⊙ 2250	"
66	0,003	⊙ 1940	⊙ 1920	∅ 1910	⊗ 1810	• 1800										"
58	0,004	⊙ 2200	⊙ 2200	∅ 2030	⊗ 2010	• 1910										} Hg Darm

⊙ munter. ∅ krank. ⊗ schwer krank. • tot.

Beeinflussung des Normalverlaufes. Innerhalb einer Woche etwa Schwinden der Induration und Abheilung. Bei 0,005 Hg ebenfalls gute Einwirkung. Bei 0,0006 Hg anscheinend das Optimum der Wirkung, bei höheren Dosen zögernder und auch bei wiederholten Injektionen keine verstärkte Wirkung. Intramuskulär bei 0,003 prompte Heilwirkung ganz ähnlich wie beim Salvarsankaninchen.

Klinischer Verlauf der Heilung: Es sei vorausgeschickt, daß unter einer Reihe gut beeinflußter Tiere immer einmal wieder eines sich fand, welches zögernden Rückgang, ja zuweilen keine Wirkung bei Dosen zeigte, die in anderen Fällen prompte Heilwirkung entfalteten. Es fiel mir auf, daß bei solchen refraktären Tieren weder die Steigerung der Dosis bis zur toxischen Grenze, noch wiederholte Injektionen zum Ziele

führten. Wenn solche Beobachtungen sich bei weiteren großen Reihen wiederfinden, so wird man daraus vielleicht Schlüsse auf den Wirkungsmechanismus des Hg ziehen können. Mitarbeit des erkrankten Tierkörpers bei der Heilung scheint notwendig. Vielleicht sind es einzelne Individuen, vielleicht auch einzelne Rassen, welche uns dabei im Stich lassen. Mir schienen auch im Aufblühen begriffene Schanker leichter beeinflußbar als voll ausgebildete. Der Zeitpunkt des therapeutischen Eingriffs wird vielleicht entscheidend sein.

In den Fällen, in welcheu ein klinischer Einfluß deutlich war und graphisch zum Ausdruck kam, war das auffallendste Symptom das schnelle Schwinden des beim Kaninchenschanker so überaus charakteristischen knorpelharten Randes, dessen Härte in einigen Fällen über Nacht so weit schwand, daß man die vorher knorpelharte Platte wie ein weiches Stück Leder zwischen den Fingern kneten konnte. Weniger schnell veränderte sich die Größe der Schanker, was durch die harten aufgelagerten Krusten verständlich ist, die sich erst später abstoßen. Immer dasselbe charakteristische Bild: vor der Injektion pralle blühende Schanker mit einer Kruste, welche in zentraler Delle eingelagert ist, nach der Injektion dicke Krusten auf schlaffem, welkem Stumpfe hängend.

Im Verhalten der Spirochäten *zwei Typen*:

Typus A:

Tafel IV. Tachysan S (0,0006 Hg).

K 58	Infektion 4. 3.	Spir.
18. 3.	o. B.	
30. 3.	Beginnende Schankerbildung	
4. 4.	Schanker größer	
13. 4.	Beiderseits harter Schanker { l 14 12 4 r 11 9 3 }	+ + + +
	2650 gr *0,0006 Hg als Tachysan S intravenös*	
14. 4.	2820 { l 14 12 4 r 11 9 3 } unverändert	—
15. 4.	2550 " "	+
16. 4.	2480 { l 15 10 5 r 11 9 3 } welkend	—
17. 4.	2530 { l 13 10 5 r 10 9 3 } ganz weich	—
18. 4.	2550 { l 13 10 5 r 10 9 3 } ganz weich	—
19. 4.	2620 { l 12 8 2 r 9 9 3 } in Heilung	—
20. 4.	2780 "	—
25. 4.	2740 Krusten lösen sich	—
28. 4.	2750 Beiderseits kleine weiche Krusten	—
1. 5.	Geheilt	

Prompte Wirkung auf die Induration, schnelles Verschwinden der Spirochäten und prompte Abheilung.

Typus B:

Tafel V. Tachysan S (0,0005 Hg)

K 90		Infektion 8. 12.	Spir.
15. 1.	2020	r. 25. 18. 9. frischer guter Schanker *Tachysan S 0,0005 Hg pr. kg intravenös*	+ + + +
16. 1.		Unverändert	+ + +
17. 1.	1970		+ + + +
19. 1.	2050	Beginnt zu welken	+ + +
20. 1.	2050	20 15 6 Ganz weich, kaum mehr induriert, Haut gefältelt	+ + + lebh.
21. 1.	2000	Im Abheilen	+ + +
24. 1.	2150	Ganz klein, weich	+ + +
26. 1.		Fast geheilt. Serum nur durch Abkratzen der Narbe	+ w.
28. 1.		Nur noch kleinste Kruste	+ lebh.
30. 1.		Kleiner Schorf darunter Geheilt. Kein Schankerrezidiv.	+ +

Auch hier die fast spezifisch zu nennende Wirkung auf das indurative Ödem. Schnelles Welken der Schanker, *dabei aber dauernd reichlich Spirochäten*. 9 Tage nach der Injektion nur mehr geringste Reste des Schankers, völlig weich und trotzdem reichlich Spirochäten. Nach weiteren 6 Tagen vernarbt, aber nach Ankratzen der Narben lebhaft bewegliche Spirochäten und trotzdem bei langer Nachuntersuchung kein lokales Rezidiv. Ich möchte diesen Vorgang als „Einengung" der Spirochäten bezeichnen.

Ähnliche Erfahrungen bei einem 2. Präparat, einer *Pellidol-Hg-Verbindung*, von der Fabrik „*Tachysan P*" genannt. Gelbrotes, wasser-

Toxicität:

Tafel VI. Tachysan P intramuskulär.

No.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
142	0,03	⊙ 1700	⊙ 1630	⊙ 1690	⊙ 1680	⊙ 1700	⊙ 1700	⊙ 1720	⊙ 1750	⊙ 1820	⊙ 1780	⊙ 1750	⊙ 1780	
2	0,03	⊙ 2000	⊙ 1920	⊙ 2050	⊙ 2070	⊙ 2070	⊙ 2050	⊙ 2030	⊙ 2000	⊙ 2000	○ 1910	⊙ 1860	⊙ 1880	
3	0,035	⊙ 1750	⊗ 1720	●										Keine Hg Erschg.
88	0,04	⊙ 2030	⊙ 1950	⊙ 1950	⊙ 1950	⊙ 1950	⊙ 1950	⊙ 1920	∅ 1910	∅ 1910	∅ 1880	⊙ 1900	⊙ 1910	
646	0,05	⊙ 2600	●											

Tafel VII. Tachysan P 0,01 Hg pr. kg intramuskulär.

K 780		Infektion 20. 4.	Spir.
28. 5.	1650	{r 23 17 13 / l 18 14 12} Pralle im Aufblühen begriffen P A.	++++
		Tachysan P 0,01 Hg pr. kg intramuskulär.	
30. 5.		Unverändert	+++
3. 6.	1600	{r 17 14 7 / l 14 12 6} ganz weich und welk	+++
5. 6.	1630	Krusten abgestoßen, weich	++
9. 6.	1700	Nicht mehr meßbar, klein weich	–
11. 6.	1720	fast geheilt	–
16. 6.	1650	geheilt, kleine glatte Narben	–
25. 6.	1600	Glatt. Beginnende Abscedierung a. d. Injektionsstelle.	–
27. 6.		Glatt.	–
3. 7.		Glatt. Absceß am rechten Oberschenkel (steril)	–

Tafel VIII. Tachysan P 0,0117 pr. kg intramuskulär.

K 689		Infektion 3. 3.	Spir.
2. 5.	1750	{r 30 27 17 / l 30 25 15} pralle Schanker beiderseits	++++
		Tachysan P 0,0117 Hg pr. kg intramuskulär.	
3. 5.		Unverändert	+++
4. 5.		Beginnendes Welken, Größe unverändert	+++
5. 5.		{r 30 25 15 / l 24 22 13} Ganz weich!	++
6. 5.	1820	{r 28 20 15 / l 24 20 13} Krusten heben sich ab	+++
7. 5.		{r 23 20 12 / l 17 17 9}	–
8. 5.	1820	{r 23 20 12 / l 17 17 9}	–
9. 5.	1785	{r 23 20 12 / l 17 17 9}	–
11. 5.	1700	{r 18 17 9 / l 15 10 6} ganz weiche Krustenreste	–
13. 5.	1750	{r 19 17 9 / l 15 10 6}	–
14. 5.	1700	Kleine Krusten	–
16. 5.	1770	Kleine Krusten	–
18. 5.	1800	Fast vernarbt	–
23. 5.	1850	Geheilt. Kleine Narben beiderseits	–
28. 5.	1750	Glatt	–
3. 6.	1750	Abscedierung am r. Oberschenkel (Injektionsstelle)	–
9. 6.		Absceß. Getötet.	–

unlösliches in Öl leidlich lösliches Präparat, welches in dicker öliger Imulsion intramuskulär verwendet wird. Von *Hüsgen*[1]) wurde nachgewiesen, daß diese Verbindung sich reichlicher als andere Hg-Präparate beim Kaninchen in der Nervensubstanz vorfindet. Allgemeinverträglichkeit beim Tiere gut, aber lokal starke Reizwirkung, welche nach etwa 14 Tagen zur Abscedierung führt (Pellidol-Wirkung). Deshalb bisher beim Menschen nicht angewendet.

Die toxische Dosis liegt also bei etwa 0,04, während 0,03 in der Regel vertragen wird. Heilversuche: s. Tafel 3.

Auch hier also, wie bei dem Tachysan S, gute Einwirkung auf den Verlauf der Kaninchenerkrankung, bei Dosen, welche noch beträchtlich unter der toxischen Grenze liegen. Als Beleg 2 Beispiele (Taf. VII u. VIII).

Zusammenfassend stellten wir also bei zwei der Präparate, welche bei Hühnerspirillose gute Wirkung zeigten, auch bei der K.-Syphilis eine Beeinflussung des Verlaufes der Erkrankung fest, welche wir nach allen klinischen Merkmalen in dem oben umgrenzten Sinne als Heilung bezeichnen können, und zwar in Dosen, welche in beiden Fällen ziemlich weit unter der toxischen liegt. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den

Tafel IX. Therapeutische Wirkung einiger Hg-Präparate bei Kaninchen-Syphilis.

	Dos. toxica	Dos. tolerata	Heildosis	Keine Wirkung	Bemerkungen
Sublimat	0,004—0,001	0,002—0,001	0,002	0,001	nach Kolle
Kalomel	0,03	0,01	—	0,01	
Hg. salicylic.	0,01	0,0075	—	0,0075	
Hg. colloid.	0,004—0,002	0,003—0,007	—	0,003	
H 1493	0,005	0,002	—	0,002	
Ol. ciner.	0,04	0,025	—	0,045	
Asurol	0,02	?	0,05 ?		Schöller u. Schrauth
Novasurol	0,02	0,015	?		
Toxynon i. musc.	0,15	0,03	0,025—0,05		Ferd. Blumenthal
Toxynon i. ven.	0,04—0,05	0,02—0,01	—		
Paranucleins. Hg	—	cr. 0,045	0,1—0,05		Salkowski
„Diamino" Hg	0,3	0,2 ?	?	0,02	Ferd. u. Franz Blumenthal
„Dinitro" Hg subk.	0,5	0,5	0,4 (0,5—0,6)	beim Menschen!	
„Dinitro" Hg i. ven.		0,3—0,4	0,4 (0,3-0,3-0,3)	beim Menschen!	
Hg I[1]	0,02	0,001	0,01		Kolle
Fluorescein-Hg i. musc.	0,012	0,006	0,006		
Fluorescein-Hg i. ven.	0,006	0,002—0,004	0,001—0,0012		
Pellidol-Hg i. m.	0,05—0,04	0,03—0,04	0,005—0,01		

[1]) *Hüsgen*, Diss. Göttingen 1920.

Zahlen, welche von anderen Präparaten bekannt sind, macht hier die Verhältnisse deutlich.

Unter den zusammengestellten Präparaten finden sich die bekanntesten Mittel unserer gewöhnlichen Hg-Therapie. Die Tafel bestätigt, was vielfach, zuletzt von *Kolle*, hervorgehoben wurde, daß bisher nur unvollkommen das Ziel eines Hg-Präparates erreicht werden konnte, welches bei genügender Wirksamkeit auf den K.-Schanker eine ausreichende Verträglichkeit besitzt. In dieser Beziehung stellen also unsere Präparate immerhin einen gewissen Fortschritt dar, da sich bei ihnen ein chemotherapeutischer Index im einen Fall *Tachysan S* 1 : 2 bis 1 : 4 und bei *Tachysan P* 1 : 6 bis 1 : 8 errechnen läßt.

Klinisch wurde von beiden Präparaten nur das *Tachysan S* erprobt, da das T. P erst nach der hoffentlich bald gelingenden Beseitigung der Reizwirkung versucht werden kann.

Unsere Versuche mit Tachysan S erstreckten sich bisher auf etwa 300 Fälle von Syphilis aller Krankheitsperioden. Zum Teil wurde das Präparat allein, zum Teil in einzeitiger Kombination mit den Salvarsanpräparaten verwendet. Diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen, sie wurden in letzter Zeit durch die Hochflut der Wismutpräparate vorübergehend in den Hintergrund gedrängt, so daß ich hier nur ergänzend zu den experimentellen Ergebnissen mitteilen will, daß die Verträglichkeit des Mittels eine recht gute war, daß es intravenös wie auch intramuskulär ohne Beschwerden ertragen wurde. Die Ausscheidung des Farbstoffes konnte leicht verfolgt werden, da der Farbstoffcharakter den Nachweis der Fluorescenz im Urin besonders nach Ammoniakzusatz noch bis zum 10. Tage nach der Injektion zuließ. Die chemischen Nachprüfungen von Herrn Prof. *Authenriet*, für die ich ihm zu besonderem Danke verpflichtet bin, machten es wahrscheinlich, daß es sich dabei noch um den Farbstoff-Hg Komplex handelt, da die Fluorescenzstärke etwa den noch aufgefundenen Hg-Mengen entsprach. Eine 10tägige Remanenz eines so leicht wasserlöslichen Hg-Präparates ist immerhin auffallend und wohl nur aus dem Farbstoffcharakter der Verbindung zu erklären, sie läßt es aber wahrscheinlich werden, daß mit diesem Präparate eine intensive und gleichmäßige Durchgiftung des Organismus mit Hg möglich ist, was im Sinne der von *Kolle* dem Hg zugeschriebenen Eigenschaft als Nährbodenverschlechterer erwünscht erscheint. Anzeichen einer Hg-Wirkung wurden in leichter Stomatitis, Enteritis und gelegentlichen Hg-Exanthemen vorübergehender Art festgestellt.

Die Einwirkung auf den luetischen Krankheitsprozeß entsprach insofern den Ergebnissen des Tierversuchs als wir in einer ganzen Reihe allein mit Tachysan S behandelter Fällen von Primäraffekt auch beim Menschen jene fast spezifisch zu nennende Einwirkung auf die Härte des P. A. sahen. Spirochätenfieber, *Herxheimer*sche Reaktion folgen in der

Mehrzahl der Fälle der Injektion in der üblichen Weise. Die Spirochäten schwanden in einigen Fällen von P. A. auffallend schnell aus den Primäraffekten, in anderen wieder langsamer, so daß wir, um den Kranken nicht zu schädigen, alsbald zur einzeitig kombinierten Therapie übergingen. Die Einwirkung auf sekundäre Efflorescenzen waren ebenfalls in einigen der isoliert behandelten Fällen sehr prompt, in anderen wieder zögernd. Steigerung der Dosis (wir sind jetzt auf etwa 35 mg Hg pro Dosis angelangt) wird hier wahrscheinlich noch bessere Ergebnisse auch bei ausschließlicher intravenöser Anwendung des Tachysan S bringen. Wir gehen dabei aber vorsichtig vor, um erst die Verträglichkeit in größeren Reihen abzuwarten. Bisher haben wir bei kombinierter Anwendung mit allen gebräuchlichen Salvarsanpräparaten keine lästigen Nebenerscheinungen auftreten sehen. So viel kann jedenfalls heute schon gesagt werden, daß das Tachysan S für die kombinierte einzeitige Therapie ein recht geeignetes Präparat ist, da es sich auch bei längerem Verweilen in Salvarsanlösungen nicht verändert.

Nicht das Bestreben, die Welt mit einem neuen Hg-Präparat zu beglücken, leitet mich bei meinen Studien, sondern vielmehr die Überzeugung, daß nur mit Hilfe fein abgestimmter Hg-Präparate ein Fortschritt auf dem Gebiete der Hg-Behandlung der Syphilis erzielt werden kann. Ich bin überzeugt, daß nach dem Abklingen der jetzigen Wismutbegeisterung auch wieder das altbewährte Quecksilber in seine Rechte bei der Syphilisbehandung einrücken wird. Vor allem aber glaube ich, daß durch aufmerksame Beobachtung der Vorgänge bei der Hg-Einwirkung auf die klinischen Symptome der Tiererkrankung mancherlei Rückschlüsse gezogen werden können auf die diesen Heilvorgängen zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen überhaupt. So war es vornehmlich die hervorgehobene auffallende Wirkung des Tachysan S und P auf die knorplige Härte des Primäraffektes beim Tier und beim Menschen, welche mich anregten, dies ganze Problem des Primäraffektes überhaupt anzugreifen. Denn wenn wir eines Tages wissen, weshalb der P. A. so eigenartig hart ist, dann werden wir leichter wenigstens in einem Teil der Quecksilberwirkung Einblick gewinnen, die jene knorplige Härte so schnell zu beseitigen vermag, auch ohne daß deshalb die Spirochäten verschwinden müßten.

Diskussion.

Herr **Schumacher**-Berlin. Wir wissen jetzt, daß die Wirkung des Quecksilbers nur eine indirekte ist und an das freie Hg- on gebunden ist (Dermatol. Zeitschr. **38**, 119) und eine Entwicklungshemmung nicht in Frage kommt seitdem *Lomholt* zeigte, daß auf der Höhe einer intensiven Quecksilberkur nur 1 mg Hg im Blute kreist und es ihm gelang, noch reichlich Spirochäten in einem Serum zu züchten, das die fünf- und zehnfache Menge dieser Hg-Dosis enthielt. Aus diesem und

bereits früher des näheren erörterten Gründen muß die Dosis cur. eines Hg-Präparates stets nahe der tödlichen Dosis liegen, sofern eine *direkte* Wirkung des Hg auf die Spirochäten beabsichtigt wird. Deshalb können ionisierte Hg-Präparate oder solche, die im Körper ionisiert werden, als Chemotherapeutica im wahren Sinne des Wortes keine Verwendung finden, worauf ich des öfteren schon hingewiesen habe. (Berl. Med. Ges. März 1922). Möglich dagegen ist, daß ein Hg-*haltiges* organisches Präparat gefunden werden kann, das chemotherapeutisch wirkt. In diesem Falle *muß* aber das Hg komplex gebunden sein, da es anderenfalls aus den oben erörterten Gründen keinen optimalen Index besitzen kann und die kurative Dosis wieder bei der toxischen liegt. Ist das Hg aber komplex gebunden, so fehlt ihm wieder die Wirkung des Hg-Ions. Wir würden dann in derselben Lage sein wie jetzt beim Salvarsan, indem wir bei der Behandlung der Lues gezwungen wären, ein chemotherapeutisch wirkendes Hg-Präparat zu kombinieren mit einem indirekt wirkenden ionisierten Hg-Präparat. Ein spirillocid wirkendes komplexes Hg-Präparat, das nach einiger Zeit seines Verweilens im Körper teilweise ionisiert wird, könnte beiden Indikationen gerecht werden. In der zweizeitig kombinierten Salvarsan-HgBehandlung besitzen wir aber ein ausreichendes Mittel, um beiden Forderungen, der direkten und indirekten Einwirkung auf den Syphiliserreger gerecht zu werden.

---

97. Herr **Hofstadt**-München: **Über Quecksilberausscheidung im Harn.**

Vorliegende Arbeit macht keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sie soll nur eine vorläufige Mitteilung sein. Wegen der Kürze der Zeit mußten wir Versuche über Hg-Ausscheidung bei der Schmierkur und interner Darreichung sowie über Einwirkung des Salvarsans auf die Ausscheidung von Hg noch zurückstellen. Die Wirkung des Salvarsans können wir nur an 2 Fällen, in denen wir Mischspritzen gaben, einstweilen darlegen.

Die Ausscheidung des Hg, bzw. dessen Nachweis im Harn hat schon lange die Syphilisforscher beschäftigt. So kommt es, daß es eine Unzahl Arbeiten gibt; entsprechend groß ist auch die Zahl der angegebenen Methoden. Jede dieser Methoden macht darauf Anspruch, bezüglich Genauigkeit die beste zu sein. Die Urteile der einzelnen Autoren über die Methoden des andern sind zum Teil recht abfällig, die Ergebnisse widersprechen sich so sehr, daß man mit Recht Bedenken hat, welche Methode man zum Nachweis von Hg anwenden soll.

Zum Nachweis des Hg bediente man sich mit Vorliebe der Amalgamierungsmethoden. Sie wurden sowohl bei qualitativen als auch bei quantitativen Untersuchungen angewandt. Hierbei wurden die verschiedensten Metalle als Amalgamationsmittel benützt: Zink, Kupfer, Silber, Gold und Platin. Ob irgendein Metall dabei den Vorzug verdient, ist fraglich. Eines der beliebtesten und am meisten angewandten Amalgamierungsverfahren ist von *Ludwig* im Jahre 1877 veröffentlicht worden. Eine verbesserte Methode kam später von *Ludwig* und *Zillner* heraus. Bei diesen Verfahren wird das Hg an Zink gebunden; der Behandlungsprozeß ist folgender:

Der zu untersuchende Harn, der sauer reagieren muß, wird mit chemisch reinem Zinkstaub versetzt; der amalgamierte Zinkstaub wird auf ein Glaswollfilter gebracht, mit Aqua dest., dem einige Tropfen Natronlauge zugesetzt sind, gewaschen, dann mit Alkohol und Äther nachgewaschen und zuletzt im Luftstrom getrocknet. Der Zinkstaub kommt dann in eine Verbrennungsröhre, die mit Kupferoxyd und frischgebranntem Kalk beschickt ist. Man erhitzt dann das Rohr an der Stelle, an der sich Kupferoxyd und Kalk befinden, bis zur Rotglut, dann in geringerem Grade die Stelle, an der sich der Zinkstaub befindet. Die Hg-Menge, die sich in einem U-Rohr kondensiert, wird durch den Glühverlust gravimetrisch bestimmt.

Eine andere ähnliche Methode mit Kupfer als Amalgamierungsmittel hat *Fürbringer* 1878 ausgearbeitet. Spätere Methoden zur Hg-Bestimmung sind von *Jolles*, *Marget* und *Oppenheim*.

Sämtliche Methoden zur gewichtsanalytischen Bestimmung des Hg im Harn haben den Nachteil, daß sie viel Mühe und Zeit beanspruchen und nur bei exaktester Arbeit brauchbare Resultate liefern. Aus diesem Grunde wurde versucht, Hg auf *elektrolytischem Wege* auszuscheiden. Diese Versuche gehen auf *F. Schneider* zurück, der 1860 eine auf diesem Gebiete grundlegende Arbeit veröffentlicht hat. Er brachte das Hg auf Goldstäbchen als Kathode zur Abscheidung und erhielt durch Wägung vor und nach der Elektrolyse das Gewicht der im Harn ausgeschiedenen Menge. Zur Identifizierung des Hg benutzte er Joddämpfe, wobei sich das charakteristische rote oder gelbe Quecksilberjodid bildet. Allerdings befriedigten ihn seine Ergebnisse nicht restlos. 1905 wurde von *Schumm* eine Arbeit über Hg-Bestimmung veröffentlicht, die sich auf die Arbeit von *Schneider* stützte und optimistisch gehalten war. *Buchtala* prüfte die Methode *Schumms* nach, erzielte aber keine übereinstimmenden Resultate. Die Fehlerquelle lag daran, daß von *Schumm* die quantitativen Bestimmungen des Hg in chlorhaltigen Flüssigkeiten vorgenommen wurden, wobei die Kathode ein Goldblech, die Anode ein Platinblech bildete. An der Anode schied sich Chlor in statu nascendi ab, welches Platin in Lösung brachte und dieses an der Goldkathode absetzte. Auf diese Weise wurde ein scheinbarer Hg-Niederschlag an der Goldkathode erzeugt. Nach langen Untersuchungen gelang es *Buchtala*, eine befriedigende Methode auszuarbeiten, mit der man stets unter gleichbleibenden Bedingungen arbeiten konnte. Er nahm als Anode eine Gaskohle. Um zu verhindern, daß sich Kohlenstaub an der Oberfläche des Goldbleches niederschlägt, benützte er eine poröse Tonzelle, die den Strom passieren ließ, die Kohle aber zurückhielt. Der Gang der Untersuchung ist folgender: Dem Harn wird 10proz. konzentrierte Salzsäure zugesetzt, dann portionsweise beim Eindampfen auf dem Wasserbad so viel Kaliumchlorat zugesetzt, daß der Harn lichtgelb ge-

färbt bleibt. Hierbei werden die organischen Bestandteile zerstört und das Hg in das Chlorid übergeführt. Der eingedampfte Harn wird in ein Becherglas von 300—400 ccm filtriert, hierauf setzt man die Tonzelle in die Flüssigkeit. Die Tonzelle wird mit Aqua dest. unter Zusatz von etwas oxalsaurem Ammonium gefüllt. Die Kathode besteht aus einem Goldblech, die Anode, die in die Tonzelle taucht, bildet, wie schon erwähnt, eine Gaskohle, die nach Abnützung jedesmal erneuert wird. Ein Strom von 1—1,25 Ampere bei 4—6 Volt Spannung eignet sich am besten. Die Abscheidungszeit beträgt 4—6 Stunden. Nach der Abscheidung wird die Goldkathode getrocknet, gewogen und nach Ausglühung wieder gewogen. Die Gewichtsdifferenz ergibt die ausgeschiedene Hg-Menge.

Über die Ausscheidung des Hg hat *Vajda* 1880 eine größere Arbeit geschrieben. Er behauptet darin, daß die Ausscheidung in zahlreichen Fällen während der Behandlung stattfinde, daß aber bei einem großen Teil der Fälle die Ausscheidung monatelang, ja in 2 Fällen noch nach 15 Jahren erfolgt sei. Daß Hg monatelang nachweisbar ist, ist möglich, daß aber noch nach 15 Jahren Hg auch nur qualitativ nachgewiesen werden kann, ist unglaubhaft. Hierbei muß ein Irrtum vorliegen. *Vajda* hat teils mit der *Schneider*schen elektrolytischen, teils mit der *Ludwig*schen Methode gearbeitet. Daß man bei der Arbeit von *Vajda* an Fehlschlüsse denken muß, beweist der Umstand, daß 80 Fälle, die auf Hg-Ausscheidung untersucht wurden, ein negatives Ergebnis aufwiesen. Daß bei der *Schneider*schen Methode sehr leicht falsche Ergebnisse gezeitigt werden, ist bereits weiter oben dargelegt.

Welche Umwandlungen das Hg im Körper nimmt, weiß man nicht. Lange Zeit war man sich auch darüber im unklaren, auf welchem Wege das Hg den Körper verläßt. Zwar ist schon in früheren Zeiten behauptet worden, daß es im Harn ausgeschieden werde, der Beweis dafür wurde jedoch nicht erbracht. Auch bedeutenden Chemikern wie *Wöhler* ist der Nachweis des Hg im Harn nicht gelungen. Es ist klar, daß die Frage, wie und in welchen Mengen das Hg, das ein starkes Gift darstellt, ausgeschieden wird, immer brennend war. Hier hat die Arbeit *Buchtalas* Wesentliches geleistet. Wir haben uns deshalb entschlossen, seine Methode anzuwenden und nachzuprüfen. Was die

Vorversuche

anbelangt, so haben wir hierzu Sublimat und ein von der Firma Bayer geliefertes Präparat benützt, das eine neutrale wässerige Lösung einer organischen, aliphatischen Quecksilberverbindung darstellt. Dieses Präparat haben wir bei unseren Ausscheidungsversuchen schon deshalb sehr gerne benützt, weil es einmal eine genau bestimmte Menge Hg enthält, dann weil es in der Mischspritze gegeben werden kann, ohne daß

das Salvarsan eine sichtbare Veränderung erleidet. Bei unseren Voruntersuchungen bekamen wir die gelöste Hg-Menge erst nach 18stündiger Elektrolyse heraus, nicht schon nach 4—6 Stunden, wie *Buchtala* angibt.

Bei den eigentlichen

Ausscheidungsversuchen

am Menschen verwandten wir ebenfalls zuerst das *Bayer*sche Präparat und nicht die Schmierkur, weil wir dabei den injizierten Hg-Gehalt genau kannten und so eine Kontrolle für die Ausscheidung hatten. Wir bestimmten die innerhalb zweimal 48 Stunden ausgeschiedene Hg-Menge. Der Hg-Gehalt des *Bayer*schen Präparates beträgt pro 1 ccm 0,03 g.

Injiziert wurden intravenös $^1/_2$ ccm = 0,015 g Hg.		
Ausgeschieden wurden am	1. Tag	0,0055
	2. ,,	0,0020 g
	zusammen	0,0075 = $^1/_2$ der injizierten Menge
Injiziert i. v.	1 ccm =	0,03 g Hg
Ausgeschieden wurden	am 1. Tag	0,005
	,, 2. ,,	0,005 g
	zusammen	0,01 g = $^1/_3$ der injizierten Menge.

Wir fanden so, daß bei Injektion dieses Präparates ungefähr $^1/_5$—$^1/_3$—$^1/_2$ der einverleibten Menge innerhalb der ersten 48 Stunden ausgeschieden wurden, und zwar erhielten wir bei intravenöser Injektion gewöhnlich etwas höhere Werte in der Zeiteinheit (48 Stunden) als bei intramuskulärer. Wir erhielten also bei diesem Präparat ganz ähnliche Werte, wie sie *Buchtala* bei dem Asurol erhielt. Dies scheint eine Bestätigung dafür zu sein, daß die von *Rock* angeführten Ausscheidungsmengen, die am 1. Tage fast 100% der injizierten Menge betrugen, nicht stimmen.

Die Ausscheidung, nach Stunden gemessen, ergab, daß die Hauptmenge des Hg bei löslichen Präparaten in den ersten 6 Stunden ausgeschieden wird.

Injiziert wurden intramuskulär 1 ccm (*Bayer*) = 0,03 g Hg				
Ausgeschieden wurden in den	ersten	2	Stunden	0,0025
,, ,,	folgenden	2	,,	0,0015
,, ,,	dritten	2	,,	0,0040
	zusammen in	6	Stunden	0,0080

also etwas über $^1/_4$ der injizierten Menge, während sie in den folgenden 36 Stunden nur 0,0040, also nur die Hälfte der in den ersten 6 Stunden ausgeschiedenen Menge betrug. Zwischen intravenöser und intramuskulärer Injektion konnte kein wesentlicher Unterschied konstatiert werden. Den Höhepunkt der Ausscheidung bildete die 4. bis 6. Stunde. Inter-

essant war, daß das Auftreten eines toxischen Exanthems keinen Einfluß auf die Ausscheidung ausübte.

1. Fall: Toxisches Exanthem. Eingespritzt wurde 1 ccm i. v. = 0,03 g Hg. ausgeschieden wurde in den ersten 15 Stunden 0,007 g.
2. Fall: eingespritzt wurden intramuskulär 1 ccm = 0,03 g, ausgeschieden wurde in den ersten 14 Stunden 0,007 g.

Es wurde also, trotz des Auftretens eines toxischen Exanthems im Fall 1, in fast der gleichen Zeit die gleiche Menge Hg ausgeschieden.

Von unlöslichen Präparaten verwandten wir das Hg salicyl. und das Mercinol. Im Gegensatz zu *Buchtala* fanden wir dabei die größte ausgeschiedene Menge nicht am 1. Tage, sondern konstatierten ein langsames Ansteigen der Ausscheidungsmenge. Die beiden Präparate verhielten sich verschieden.

Hg sal. Injiziert wurde 1 ccm = 0,054 g Hg,
Ausgeschieden wurden am 1. Tag 0,015 g,
„ 2. „ 0,030 g,
„ 3. „ 0,0045 g.

Wir fanden also eine fast periodische Steigerung der Ausscheidung an den einzelnen Tagen. Insgesamt wurden in 3 Tagen 0,0090 g Hg = $^1/_6$ der injizierten Menge ausgeschieden.

Mercinol.

Injiziert wurden 5 Teilstriche der *Zieler*schen Spritze = 0,05 g Hg.

Ausgeschieden wurden in den	ersten	4	Stunden	0,0005 g Hg
„ „	zweiten	4	„	0,0005 g „
„ „	dritten	4	„	0,001 g „
„ „	folgend.	12	„	0,001 g „
„ „	folgend.	34	„	0,0095 g „
zusammen in		48	Stunden	0,0125 g Hg

= $^1/_4$ der injizierten Menge. Wir sehen hierbei ein langsames Ansteigen der Ausscheidungsmengen, einen Höhepunkt am 2. Tag, an dem ein Vielfaches des ersten Tages ausgeschieden wird.

Von *Buchtala* und *Vajda* ist auch die Frage angeschnitten worden, ob andere antisyphilitische Mittel, wie Jodkali einen Einfluß auf die Hg-Ausscheidung haben. In früheren Zeiten wurde dem Jod eine Hg-lösende Wirkung zugesprochen. Dem trat *Vajda* auf Grund seiner Versuche entgegen. Auch *Buchtala* fand, daß Joddarreichung auf die Hg-Ausscheidung vermindernd einwirkt. Wegen der Kürze der Zeit mußten wir uns vorläufig auf die Wirkung von Salvarsan auf die Ausscheidung beschränken. Wir verabreichten in 2 Fällen

Mischspritzen.

und zwar gaben wir beide Male Neosalvarsan 0,30 + $^1/_2$ ccm *Bayer.*

1. **Fall:**

Ausgeschieden wurden	in den ersten	2	Stunden	0,0005	g Hg
	„ „ zweiten	2	„	0,001	g „
	„ „ dritten	2	„	0,001	g „
	„ „ nächsten	18	„	0,001	g „
	in den ersten	24	Stunden	0,0035	g Hg
	„ „ zweiten	24	„	0,001	g „

zusammen 0,0045 = $^1/_3$ der injizierten Menge.

2. **Fall:**

Ausgeschieden wurden	in den ersten	2	Stunden	0,0000	g Hg
	„ „ zweiten	2	„	0,0020	g „
	„ „ dritten	2	„	0,0010	g „
	„ „ nächsten	18	„	0,0005	g „
	in den ersten	24	Stunden	0,0035	g Hg
	„ „ zweiten	24	„	0,0010	g „

zusammen 0,0045 = $^1/_3$ der injizierten Menge.

In beiden Fällen waren also die Gesamtmengen genau gleich groß, sowohl bei der Injektion, als auch bei der Ausscheidung, und diese schon nach den ersten 24 Stunden. Bei dem Fall 2 traten 5 Stunden nach der Injektion 38 Grad Fieber auf, ohne aber einen bemerkbaren Einfluß auf die Ausscheidung zu haben. Wir erhielten also in den ersten 6 Stunden bei dem ersten Fall 0,0025, bei dem 2. Fall 0,0030 g Hg, während wir ohne Salvarsan bei intramuskulärer Injektion 0,008 g bekamen, wobei allerdings zu bedenken ist, daß wir die doppelte Menge injiziert hatten. Immerhin scheinen diese Verhältniszahlen darauf hinzuweisen, daß bei der Mischspritze eine anfängliche Verzögerung in der Ausscheidung eintritt, die Gesamtmenge aber innerhalb 48 Stunden die gleiche bleibt.

---

98. Herr **Eugen Klopfer**-Viborg-Finnland: **Zur Behandlung der Lues mit Sulfoxylsalvarsan 2203.**

Die enorme Vereinfachung der Anwendungsweise und die Möglichkeit, die Dauerbehandlung der Lues *intermittierend* durchzuführen, waren für mich maßgebend, mich den neuen Sulfoxylsalvarsan-Präparaten zuzuwenden.

Auf Veranlassung von Herrn Geheimrat *Kolle* wurde mir durch die Höchster Farbwerke in entgegenkommender Weise das Sulfoxylat 1882 und 2203 mit und ohne Jodgehalt zu Versuchszwecken zur Verfügung gestellt.

Ich möchte nun an dieser Stelle über meine poliklinischen Erfahrungen nur mit dem Präparat 2203 kurz berichten und dabei mit *besonderem Nachdruck* betonen, daß es nur bei Patienten in *außerordentlich günstigen*

Ernährungsverhältnissen angewendet wurde. Ohne auf die chemische Zusammensetzung des Präparates hier näher einzugehen, möchte ich kurz erwähnen, daß das Anwendungsgebiet in der Sekundärperiode, dem seropositiven Latenzstadium, den Rezidiven in der Sekundärperiode und dem Tertiarium liegt. Das 2203 wurde als 5 proz. Lösung in Ampullen von 8, 10 und 12 ccm geliefert und stellt eine bernsteingelbe, absolut klare Flüssigkeit mit sehr schwachem Schwefelgeruch dar. Angewendet wurde das Präparat bei 26 Luetikern, die insgesamt 90 Injektionen erhielten. 6 Patienten mußten von der Behandlung ausscheiden teils wegen äußerer Gründe, teils wegen störender Nebenerscheinungen. Die Injektionen wurden im Verlaufe von 2 Monaten in Abständen von 2 Wochen ausgeführt, wobei *jegliche Behandlung mit anderen Antisyphiliticis ausgeschlossen war.* Die Injektionsdauer 1—7 Minuten war ganz ohne Einfluß auf das Befinden der Patienten. Dosis 0,4—0,5 bzw. 0,6, Gesamtmenge für mittelgroße Frauen 1,9, für Männer 2,1.

Von 10 *serologisch nachuntersuchten Fällen* war die Wa.R. in 6 Fällen *umgeschlagen,* 3 mal blieb die negative Phase in statu quo, einmal blieb positiver Wa.R. unbeeinflußt. Ein Unterschied zwischen den jodhaltigen und nicht jodhaltigen Ampullen konnte nicht bemerkt werden. Ebenso konnte keine Schädigung des *Nierengewebes* festgestellt werden.

Von *Nebenwirkungen* wären zu erwähnen ein Erythema nodosum, eine schnell vorübergehende papelartige Dermatitis, 2 mal Fieber. Wegen der länger anhaltenden Remanenz darf das Präparat nur in Abständen von etwa 14 Tagen unter *strengster Überwachung der Nierenfunktion* und des Hautzustandes gebraucht werden. Beim Auftreten auch noch so harmlos erscheinender Efflorescenzen ist es sofort auszusetzen.

Wir ersehen aus diesen Ausführungen, die allerdings nicht zu weitgehenden Schlußfolgerungen berechtigen dürfen, daß wir im Sulfoxylsalvarsan 2203 ein stets gebrauchsfertiges Präparat besitzen, das bei enorm bequemer Handhabung, langdauernder Haltbarkeit, recht guter Verträglichkeit die Etappenbehandlung der Lues in *hohem Maße ermöglicht.*

---

99. Herr **Heinz**-Erlangen (als Gast): **Ätherische Öle in der Dermatologie.**

Ein Typus der ätherischen Öle ist das *Terpentinöl,* das ja auch in der Dermatologie — als Keratoplasticum — viel gebraucht wird. Terpentinöl wirkt, auch in konzentrierter Form, nicht gewebsschädigend, ätzend, sondern — in günstigem Sinne — reizend. Es bewirkt an Haut und Schleimhäuten Hyperämie, die aber reflektorisch bedingt ist (sie bleibt nach vorheriger Anästhesierung aus); auf die Gefäßwand selbst wirkt Terpentinöl zusammenziehend. Terpentinöl ist ein stärkstes

Leukocyten anlockendes Mittel; in die vordere Augenkammer injiziert, ruft ein Tröpfchen Terpentinöl typisches Hypopion (ohne Schädigung der Iris und Linse) hervor. Terpentinöl wirkt als allgemeiner Zellreiz; an geschädigten Infusorien mit abgeschwächter Bewegung verstärkt es (in schwacher Konzentration) die Lebenstätigkeit. Dies erklärt die eminente granulationsfördernde Wirkung des Terpentinöls. In Form des *Terpestrolstreupulvers* (mit 2,5% Ol. Tereb.) wie der *Terpestrolsalbe* (mit 5% Ol. Tereb.) hat es sich bei schlecht heilenden Geschwüren wirksam erwiesen: bei Unterschenkelgeschwüren, diabetischem und Decubitalgeschwür, Röntgengeschwür und Lupus exulcerans.

Die ätherischen Öle sind stärkste Lipoid-lösliche und Lipoid-lösende Mittel. Terpentinöl löst die Wachshaut von Tuberkelbacillen auf. Ähnlich wie die Tuberkelbacillen verhalten sich die Leprabacillen. *Unna* hat ausgezeichnete Erfolge mit Terpestrolsalbe bei Knötchenlepra gesehen. Energischer noch als die 5proz. Terpestrolsalbe und zugleich stärker keratolytisch wirkt 10proz. *Terpestrolseife*. (Erscheint in der Dermatologischen Wochenschrift Nr. 27, 1923 ausführlich.)

---

100. Herr **Alfred Perutz**-Wien: **Beiträge zur experimentellen Pharmakologie des männlichen Genitales. — Über die Wirkung des Monobromcamphers.**

In den bisherigen Mitteilungen, die ich zum Teil gemeinsam mit *Taigner* und *Kofler* veröffentlichte, habe ich das Verhalten des männlichen Genitales pharmakologischen Untersuchungen gegenüber zu studieren versucht. Aus methodischen Gründen wurde zunächst das physiologische und pharmakologische Verhalten des Samenstrangs, hierauf das der Samenbläschen der männlichen Ratte experimentell angegangen. Von speziellen Arzneimitteln wurde in einer früheren Mitteilung die Wirkung des Santalöls besprochen.

Es war nur interessant, das Verhalten der als Antiaphrodisiacum vielfach verwendeten Camphora monobromata bezüglich ihrer pharmakologischen Wirkung zu untersuchen, speziell da keine diesbezüglichen Arbeiten experimenteller Natur bisher vorliegen. Weiter war auch die Frage zu beantworten, ob ein Unterschied bezüglich Campher oder Monobromcampher beim männlichen Genitale besteht.

Die Methodik, nach der ich arbeitete, war die in den früheren Teilpublikationen mitgeteilte. Es ist dies die graphische Registrierung der Bewegungen des überlebenden Samenstranges nach der von *Magnus* für den Darm angegebenen Versuchsanordnung, die auch von *Kehrer* zur Untersuchung des Uterus und seiner Adnexe herangezogen wurde. Als Versuchstier verwendete ich, wie bisher, die männliche Ratte.

und zwar hauptsächlich junge, aber schon geschlechtsreife Tiere, als Zeit, die eine wesentliche Rolle für das Gelingen der experimentellen Beobachtung spielt (siehe *Kofler* und *Perutz*), das Frühjahr und Sommer bis Ende August.

Nicht jeder Samenstrang zeigt, wie ich mich an vielen hunderten Experimenten überzeugen konnte, dieselbe pharmakologische Ansprechbarkeit. In einigen Fällen hatte das Vas deferens eine ausgesprochen starke Neigung zu spontanen, rhythmischen Kontraktionen, während in anderen Fällen auch auf Zusatz stark erregender Gifte keine wie immer gearteten Bewegungen auslösbar waren.

Bezüglich der genaueren Technik der Untersuchung weise ich, um allzu lange Wiederholungen zu vermeiden, auf die eingangs erwähnte Arbeit von *Perutz* und *Taigner* hin.

Der Monobromcampher ist praktisch wasserunlöslich. Ich mußte daher, um dieses Präparat einwirken zu lassen, die Form einer Emulsion wählen. Die Konzentration, in der ich ihn verwendete, war eine 1 promill.; von dieser Lösung wurde dem Samenstrangpräparat tropfenweise das Mittel bis zum Eintreten des gewünschten Erfolges zugeführt.

Es ist klar, daß die Verwendung einer Substanz in einer Pseudolösung bezüglich der Beurteilung des Effektes speziell, was die Dosierung anlangt, zu größerer Vorsicht mahnt, denn durch die Emulsion werden die kleinsten Teilchen dieses Medikamentes von dem Vehikel umhüllt, wodurch die eigentliche Wirkung dann etwas verschleiert und herabgesetzt wird. Ob im Organismus dieselben Verhältnisse dieser Pseudolösung auch bestehen, mag dahingestellt bleiben.

Über die Pharmakologie des Camphers — Untersuchungen über seine Herz- und Gefäßwirkungen will ich übergehen — liegen in jüngster Zeit die Befunde von *Stross* und *Wiechowski* vor. Diese Autoren fanden, daß Campher lokal Spasmen des Darmes zu lösen vermag. Um mir ein Bild der Wirkung des Monobromcamphers zu verschaffen, untersuchte ich zunächst sein Verhalten dem Rattendünndarm gegenüber.

Der Dünndarm einer männlichen Ratte wurde in den *Magnus*schen Apparat eingestellt und zeigte (s. Kurven) die typischen, rhythmischen Darmbewegungen. Durch entsprechende Mengen von Monobromcampher kann der Darm in seinen rhythmischen Bewegungen zum Stillstand gebracht werden, wohl aber vermag ein Zusatz von 5 Tropfen einer 1 promill. Pilocarpinlösung eine kräftige Kontraktion auszulösen, wodurch ersichtlich ist, daß der durch Monobromcampher gelähmte Darm für Gifte der Muscaringruppe erregbar ist.

Beim Vas deferens (s. Kurve) wurden die durch Pilocarpin angeregten rhythmischen Kontraktionen durch kleine Dosen Monobromcampher in auffallender Weise zunächst verstärkt, während weitere Gaben dieses Medikamentes zunächst eine Erhöhung des Tonus bei gleichzeitiger Verringerung der Rhythmik veranlaßten, während noch weiterer Zusatz von Monobromcampher das Organ ruhig stellte.

Bei einem anderen Versuch, bei dem die Anregung des nicht spontan arbeitenden Samenstranges durch Chlorkaliumlösung bewirkt wurde, erfolgte die Lähmung der Samenstrangbewegungen erst nach größeren Monobromcamphergaben. Allerdings wurde diese Lähmung durch Pilocarpin nicht behoben, während 1 Tropfen einer Adrenalinlösung 1 : 10 000 einen deutlichen Effekt im Sinne einer sehr starken plötzlichen Kontraktion des Organes hatte, die erst durch Zugabe von Papaverin zum Abklingen gebracht werden konnte.

Es wurde nun versucht, die Wirkung des Monobromcamphers zu studieren, wenn der durch Monobromcampher gelähmte Samenstrang durch Adrenalin wieder erregt wurde. Ähnlich wie *Wiechowski* eine quantitative Auswertung der Secalepräparate vorgeschlagen hatte, wurde zunächst die Adrenalinwirkung quantitativ ausgewertet. Die Wirkung des Monobromcamphers verhielt sich, wie aus der Kurve ersichtlich ist, am vorher adrenalisierten Samenstrang genau so wie beim normalen Vas deferens-Präparat.

Aus diesen Versuchen ergibt sich nun, was die periphere Wirkung des Monobromcamphers anlangt, folgendes:

Der Monobromcampher ist imstande, in kleinen Dosen sowohl beim Darm als auch beim Samenstrang eine leichte Anregung der Rhythmik zu veranlassen, während größere Dosen eine Lähmung des untersuchten Organes hervorgerufen haben. Der Monobromcampher verhält sich ähnlich dem Samenstrang gegenüber wie beispielsweise die ätherischen Öle, wobei aber bei den ätherischen Ölen eine initiale Erregung kaum oder gar nicht eintritt (*Perutz* und *Kofler*). Der Angriffspunkt des Monobromcamphers ist genau so wie beim Santalöl nicht die Muskelzelle selbst, es besteht bei beiden ein Antagonismus gegen Sympathicus- und Parasympathicusgifte, der Angriffspunkt dieses Präparates scheint vielmehr im autonomen Ganglienzellensystem zu liegen. Seine Wirkung dürfte schwächer sein wie die des Oleum santali: Im Experiment braucht man größere Dosen, um den Effekt — die Lähmung des Organs — zu bewerkstelligen.

Es war nun zu untersuchen, ob der Monobromcampher eine zentrale Wirkung entfaltet und ob ein Unterschied diesbezüglich gegenüber dem Campher besteht. Es wurden nun von beiden Präparaten eine 10proz. ölige Lösung gemacht und von beiden Präparaten je 0,5 ccm einer Ratte subcutan eingespritzt. Die Monobromcampherratte begann 2 Stunden nach der Einspritzung somnolent zu werden, zeigte durch weitere 6 Stunden geringe Freßlust, erholte sich aber am nächsten Tag. Die Campherratte bleibt normal. Bei Einspritzung von 1 ccm waren die Erscheinungen bei der Monobromcampherratte schon viel stärker ausgeprägt, es bestand nach 2 Stunden eine deutliche Parese der hinteren Extremitäten und Somnolenz, die Ratte ließ sich, ohne wesentliche Abwehrbewegungen zu machen, mit der Hand fangen, blieb im Käfig ruhig und teilnahmslos sitzen, während die Campherratte ohne Störungen diese Gabe Campher vertrug. Nach Einspritzung von 2 ccm starb die Ratte nach 3 Stunden, während diese Dosis Campher für die andere Ratte nicht toxisch war.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß der Monobromcampher im Gegensatz zum nichtbromierten Campher eine zentrale lähmende Wirkung entfaltet, eine Wirkung, die bei großen Dosen beginnt und bei

Steigerung derselben bis zum Tode der Versuchstiere führt. Die Lähmung befällt das ganze Zentralnervensystem.

Der Monobromcampher ist somit ein ausgesprochen lähmendes Medikament, das nach 2 Richtungen hin seine Wirkung ausübt; es wirkt schon in kleinen Dosen peripher, in großen Dosen zentral. Es verhält sich pharmakologisch in gewisser Hinsicht ähnlich dem Santalöl, dessen Pharmakologie von *Winternitz*, in letzter Zeit von *Kofler* und mir studiert wurde. Beide Präparate gehören in die Gruppe der auch das Genitalsystem lähmenden Substanzen, beide Präparate haben eine periphere und zentrale Wirkung. Der periphere Angriffspunkt beider Substanzen ist das autonome Ganglienzellensystem im Gegensatz zu dem die glatte Muskulatur selbst lähmenden Alkaloid Papaverin und dem synthetischen Akineton.

Es ergibt sich nun die Frage, wann und welche dieser 3 lähmenden Substanzen anzuwenden sind?

Beim Santalöl tritt die lähmende Komponente gegenüber den 3 anderen, der anästhesierenden, sekretionshemmenden und diuretischen in den Hintergrund. Sie wird uns bei ihrer Verwendung nur ein erwünschter Nebenbefund sein. Wir werden das Santalöl schon wegen seiner unangenehmen toxischen Nebenerscheinungen kaum *nur* als Lähmungsmittel des Genitals verwenden, der Monobromcampher hingegen wird überall dort in Anwendung gebracht werden können, wo bei Erregungen der Genitalorgane mit reichlich autonomen Ganglienzellen eine Ruhigstellung dieser Organe ohne Funktionsverringerung derselben erfolgen soll, während wir von den muskellähmenden Präparaten — Papaverin und Akineton — dann Gebrauch machen werden, wenn wir eine Ausschaltung der betreffenden Organfunktion, z. B. Lähmung des Samenstranges bei Urethritis totalis zwecks Verhütung der Propagation des gonorrhoischen Prozesses auf die Adnexe veranlassen wollen.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Der Monobromcampher ist ein Lähmungsmittel für das männliche Genitale, sein peripherer Angriffspunkt sind die autonomen Ganglienzellen, nach initialer Erregung erfolgt bald eine Lähmung, die aber sowohl durch Gifte der sympathischen als auch durch die der Parasympathicusgruppe aufgehoben wird. Zentral wirkt es auch lähmend, für seine Anwendung liegen dieselben Indikationen vor wie bei den ätherischen Ölen, ohne aber die Nachteile aufzuweisen, welchen eine Medikation mit Balsamicis anhaftet.

Aus äußeren Gründen konnte eine Wiedergabe der Kurven nicht erfolgen.

Autorenverzeichnis.

Arzt-Wien 176, 192, 286, 294, 297, 311, 325
Bering-Essen 198, 276
Birnbaum-Würzburg 292, 350
Bloch-Zürich 34, 179, 198, 280
Bruhns-Berlin 279, 363
Brünauer-Wien . . 303, 306, 326, 354
Buschke-Berlin 192, 199, 236, 252, 310, 319, 336
Callomon-Dessau 324
Delbanco-Hamburg . 261, 310, 318, 362
Dittrich-Berlin 363
Ehrmann-Wien 142, 163, 262, 301, 310
Falkenstein-Wien 291
Feit-Koblenz 311
Frühwald-Chemnitz 249
Fuhs-Wien 326
Galewsky-Dresden 172, 178
Gans-Heidelberg 135, 186, 324
Gennerich-Kiel 248, 276, 280
Habermann-Köln 171, 362
Hahn-Hamburg 178
Hammer-Stuttgart 137
Heinz-Erlangen 384
Heuck-München . . 164, 284, 338, 350
Hitzelberger-München 169
Hoffmann-Bonn 164, 178, 187, 198, 254, 263, 305, 310, 349, 363
Hoffmann-Breslau 187, 311
Hofmann-Bonn 349
Hofstadt-München. 378
Hunold-München 285
Jadassohn-Breslau 153, 240, 280, 285, 291, 348
Jessner-Breslau 187, 263
Justus-Budapest 178, 318, 321
Keining-Marburg 337
Keller-Freiburg 180
Klingmüller-Kiel 297
Klopfer-Wiborg 383
Kolle-Frankfurt a. M. 241, 251, 263, 337
Kraus-Prag 230
Krebs-Leipzig 172
Kreibich-Prag 6, 12, 182, 326
Kren-Wien 297
Kroó-Berlin 236, 243
Kumer-Wien 294
Kyrle-Wien . . 179, 248, 286, 319, 259
Lamprecht-Wien 324
Langer-Berlin 192, 198, 229
Lenhoff-Magdeburg 268, 366
Lenz-München 220, 327
Lipschütz-Wien 197, 202
Lochbrunner-München 164
Luithlen-Wien 147
Maerz-Stuttgart 349
Markert-Würzburg 268
Mayr-München . . 203, 306, 327, 366
Memmesheimer-Essen 219, 276
Mertens-München 199
Michalik-München 293
Moncorps-München 201
Mucha-Wien 172, 268
Mulzer-München 243
Müller-Hamburg 183
Müller-Mainz. 341
Müller-Wien 186
Nast-Danzig 264
Neubürger-München 253
Oelze-Leipzig 175
Oelze-Rheinboldt-Leipzig 176
Ostwald-Leipzig 357
Peiser-Berlin 192
Perutz-Wien 172, 385
Pinkus-Berlin 127, 336
Plaut-Müuchen. . . 240, 242,250, 251
Poehlmann-München 262
Pokorny-Prag 148
Radnay-Budapest 348
Rajka-Pest. 155
Ramel-Zürich 286
Riecke-Göttingen 82, 163
Riehl-Wien 179
Rocha Lima-Hamburg . . 241, 243, 312
Rosenthal-Berlin 234
Rost-Freiburg i. Br. 152, 318

Rothmann-Gießen 187, 199
Rückert, Mitteilung des Vorsitzenden über dessen Ableben . . . 286
Sack-Heidelberg 242, 254
Samberger-Prag 156
Satke-Wien 268
Scherber-Wien 230
Schereschewsky-Berlin 177
Scholtz-Königsberg 173
Schönfeld-Greifswald 270
Schreus-Bonn 178
Schumacher-Berlin 164, 241, 364, 377
Schumacher-München 211
Sellmayr-München 234
Siemens-München . . . 207, 210, 305
Sklarz-Berlin 321
Stein-Wien 335
Stern-Düsseldorf 336
Stühmer-Freiburg 241, 254, 368
Szilvasi-Oedenburg 265
Tachau-Braunschweig 161
Thannhauser-München 202
Thieme-München 215, 297
Uliczka-München 206
Urbach-Wien 220
Veiel-Kannstadt 3, 180, 186
Voigt-Hannover 162, 337
Volk-Wien 264, 290
Weil-München 332
Werther-Dresden . . 182, 279, 326, 349
Wichmann-Hamburg 292, 297
Wirz-München 224
Zieler-Würzburg 294
v. *Zumbusch*-München . . 179, 292, 305
Zurhelle-Bonn 254

Sachverzeichnis.

Alopecia areata 335
Amyloid bei Dermatosen 206
Andriolsalbe 224
Argyrie nach Salvarsan 362
Arsenübertritt ins Zentralnervensystem 363
Ätherische Öle 384
Blastomykose . . . 312, 318, 319, 321
Blutuntersuchungen. 219
Bubonen, Klimatische 312
Calcinose 311
Calciumgehalt der Haut. 135
Cheiropompholyx 108
Chemotherapeutische Neuerungen 234
Dariersche Krankheit . . 303, 305, 306
Dermatitis ekzematosa 12
Dermatoskopie 211
Diabetes, Hauterscheinungen bei . 203
Diphtherie, Haut- 327
Dysidrosis 108
Ekzem, Ätiologie und Pathogenese 6
— Ätiologische Therapie 147
— Pathogenese 34
— -Schlußwort 163
— -Symptomatologie 82
— -Therapie 127
Epidermoide 210
Follikularcysten 210
Glatzenbildung 335
Gonokokkus, Zum chemischen Aufbau des 164
Gonorrhöe-Abortivbehandlung . . 173
Gonorrhöebehandlung 175
— der Frauen 172
— Komplementbildung bei . . . 164
— Portiobestrahlung bei 176
Gonorrhoische Komplikationen, Röntgentherapie der . . 171, 172
Granuloma venereum 312
Impetigo 137
Iontophoretische Anästhesie . . . 224
Kalk 311
Keratodermia maculosa 321
Keratoma periporale 324
Keratosen 325, 324
Lichen albus 281
— chronicus 111
Licht, Einfluß des — auf die Leukocyten 180
Lichtfall 182
Liquorentnahme und -untersuchung 250
Lupuscarcinom 297
Lupus erythematodes 286, 292
Melanomschimmel, Pigmentveränderungen an einem 199
Mikrosporie-Film 176
Monobromcampher 385
Mucin 311
Mycosis fungoides 306
Myxödem 311
Naevi, Ätiologie der 207
Nebenhodenentzündung 169
Nervensystem, Autonomes . . . 183
Neurodermitis 142
— eccematosa 32
— rubra 148
Parapsoriasis 326
Pathogenese 34
Pediculi capitis. 11
Pemphigus foliaceus 336, 337
Peritheliom 294
Prurigo 10, 117
Quecksilberausscheidung im Harn 318
Recklinghausen-Morbus . . . 284, 371
Recurrens und Syphilis 236, 240, 241, 242, 243
Röntgenschäden 178, 179
Röntgentherapie 171, 172
Salvarsanausscheidung im Urin . 366
Sarkoid, *Boeck*sches 293
Sarkom 301
Scabies 11
Schwefeldioxyd gegen Hautparasiten 220
Scrofulodermata, Über Impf- 294, 297
Seborrhöe 99

Sklerodermie 284, 311
Skleroedema nach Grippe 310
Sklerom 230
Sproßpilzerkrankungen 311
Starkstromerkrankungen . . 179, 180
Syphilis-Abortivbehandlung . . . 350
— des Nervensystems . 250, 251, 252
— -Forschung, Experimentelle 243, 248, 249
— -Frühheilungschance 349
— -Gelenkpunktat, serologische Untersuchungen 262
— Hg-haltige Farbstoffe in der Therapie der 368
— Impfkeratitis 254
— -Kaninchen 253, 254
— -Kaninchen (Film) 177
— -Leber und Salvarsan . . 350, 357
— Liquor 268
— -Liquordauerbeobachtung . . 268
— Liquordiffusion . . . 276, 279, 280
— Liquor-Eiweißproben 270
— Liquor- und Augenbefunde . . 276
— Malariabehandlung der frischen 359, 362
Syphilis-Abortivbehandlung, Sulfoxylsalvarsan 383
— Salvarsanwirkung 364, 366
— Salvarsanresistente . . 263, 264, 265
— Spirochätenfärbung . . . 265, 268
— Tabes 276, 279, 280
— Wismuttherapie 337, 341, 344, 345, 348, 349
— Zur Therapie der 197, 198, 199, 354, 357
Teercarcinom der Maus und Pigmenterzeugung 197
Teereinwirkung auf Ratten . . . 192
Teerpräparat, Ein neues 234
Thalliumeinwirkung bei Ratten . 192
Trichophytonpilze, Einfluß des Serums Allergischer auf . . 187, 192
Trypanosomen-Kaninchen 254, 261, 262
Ulerythema ophryogenes 284
Uvachromverfahren 215
Variköser Symptomenkomplex . . 11
Wasserbett, Hebrasches 176
Xanthoma tuberosum 284
Zwillingspathologische Untersuchungen 285, 286

